

## METHOD FOR THE CONTINUOUS PRODUCTION OF MEDICAMENTS FOR INHALATION

**Publication number:** DE10119718 (A1)

**Publication date:** 2002-10-31

**Inventor(s):** SCHIEWE JOERG [DE]; ZIERENBERG BERND [DE] +

**Applicant(s):** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE] +

**Classification:**

- international: A61J3/02; A61K9/00; A61K9/08; A61K9/12; A61K9/14; A61K9/16; A61K9/72; A61M15/00; B01D9/00; B01F13/00; B01F5/04; B01J19/00; A61J3/00; A61K9/00; A61K9/08; A61K9/12; A61K9/14; A61K9/16; A61K9/72; A61M15/00; B01D9/00; B01F13/00; B01F5/04; B01J19/00; (IPC1-7): A61K9/12; A61K9/72

- **European:** A61K9/00M2C3; A61K9/14; A61K9/16P2; B01F13/00M2C;  
B01F13/00M4A; B01F5/04C13M; B01J19/00R

**Application number:** DE20011019718 20010421

**Priority number(s):** DE20011019718 20010421

**Also published as:**

WO02085329 (A1)

US2003015194 (A1)

US6663848 (B2)

TW559562 (B)

TR200402820 (T4)

PT1381351 (E)

JP2004528899 (T)

ES2231684 (T3)

EP1381351 (A1)

EP1381351 (B1)

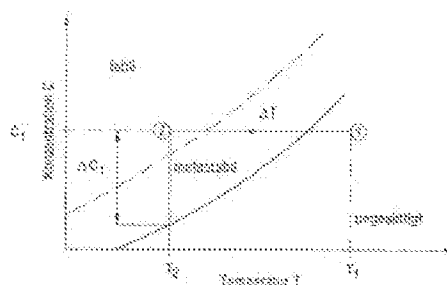
AT279178 (T)

AR033240 (A1)

&lt;&lt; less

Abstract of **DE 10119718 (A1)**

The invention relates to a method for the continuous production of medicaments for inhalation, a device for carrying out said method and a medicament produced by said method. The aim of the invention is a method which guarantees that the medicament conforms to strict requirements on particle size, particle-size distribution, morphology, stability and flow properties. Said aim is achieved by means of a method, comprising the following method steps: - charging a medicament solution, - segmentation of the solution by means of a segmenter and a transport medium, - initiation and control of the crystallisation process in a residence section, by means of imposing a defined temperature, whereby the seed formation process is firstly initiated by means of a sudden temperature reduction in such a manner that the solution, with regard to the temperature T and concentration C of the material dissolved therein, adopts a super-saturated, metastable or labile state and the crystal growth is then influenced by means of directed cooling; and separation of the crystal from the remaining phase in a separator, after running through the residence section.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 101 19 718 A 1

51 Int. Cl. 7:  
A 61 K 9/72  
A 61 K 9/12

21 Aktenzeichen: 101 19 718.7  
22 Anmeldetag: 21. 4. 2001  
43 Offenlegungstag: 31. 10. 2002

DE 101 19 718 A 1

71 Anmelder:  
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE  
  
74 Vertreter:  
Fuchs, Mehler, Weiss & Fritzsche, 65189 Wiesbaden

72 Erfinder:  
Schiewe, Jörg, Dr., 55129 Mainz, DE; Zierenberg,  
Bernd, Dr., 55411 Bingen, DE

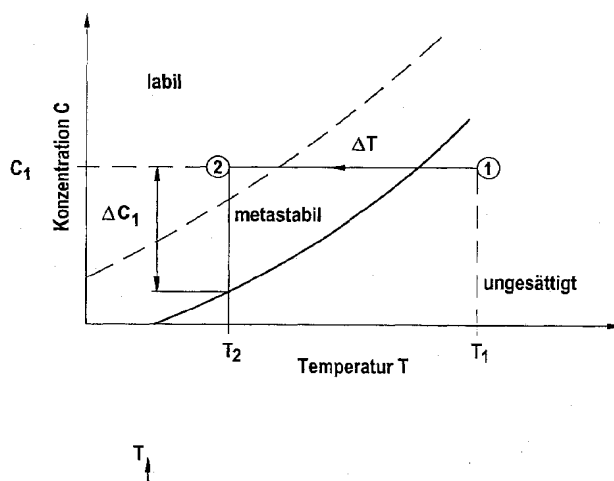
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe, Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens und nach diesem Verfahren hergestellter Arzneistoff

57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe, eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens und einen nach diesem Verfahren hergestellten Arzneistoff. Es soll ein Verfahren bereitgestellt werden, mit dem gewährleistet werden kann, daß der Arzneistoff den hohen Anforderungen an die Teilchengröße, die Teilchengrößenverteilung, die Morphologie, die Stabilität und das Fließverhalten entspricht. Erreicht wird dies durch ein Verfahren, welches folgende Verfahrensschritte umfaßt:

- Einsatz einer Arzneistoff-Lösung,
- Segmentierung der Lösung mittels eines Segmentes und eines Transportmediums,
- Einleiten und Führen des Kristallisationsprozesses in einer Verweilerstrecke mittels Aufprägen einer definierten Temperatur, wobei zunächst mittels einer sprunghaften Temperaturverringerung der Keimbildungsprozeß in der Art eingeleitet wird, daß die Lösung bzgl. der Temperatur T und der Konzentration C des in ihr gelösten Stoffes einen übersättigten, metastabilen oder labilen Zustand annimmt, und anschließend das Kristallwachstum durch gezielte Kühlung beeinflusst wird, und
- Abscheiden der Kristallpartikel von den übrigen Phasen nach Durchlauf der Verweilerstrecke in einem Abscheider.



DE 101 19 718 A 1

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe. Des weiteren betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens, und einen Arzneistoff, der die an inhalierfähige Arzneistoffe gestellten Anforderungen erfüllt.

**[0002]** Im Rahmen der Erfindung ist unter dem Begriff "Arzneistoff" der wirksame Bestandteil eines Arzneimittels zu verstehen, der üblicherweise auch als Pharmakon oder Wirkstoff bezeichnet wird.

**[0003]** Inhalativa erfordern eine bestimmte Erscheinungsform des Arzneistoffes. Zum Einsatz kommen in der Regel mikronisierte Arznei- bzw. Wirkstoffe in fester Form. Um die Inhalierfähigkeit des Arzneistoffes zu gewährleisten, werden hohe Anforderungen an die Teilchengröße, die Teilchengrößenverteilung, die Morphologie, die Stabilität und das Fließverhalten gestellt.

**[0004]** In der Regel gelangt nicht die gesamte inhalativ verabreichte Dosis des Arzneistoffes in die Lunge, sondern nur ein Teil dieser Dosis. Maßgeblichen Einfluß auf den Anteil des Arzneistoffes, der tatsächlich in die Lunge gelangt, hat die Teilchengröße. Aus diesem Grunde werden Teilchen bevorzugt, die einen Durchmesser kleiner 20 µm, vorzugsweise kleiner 5 µm und größer 0,3 µm, aufweisen. Der Durchmesser des Teilchens sollte sich im angegebenen Fenster befinden und darüber hinaus eine möglichst enge Größenverteilung aufweisen. Größere Teilchen werden beim Einatmen bereits in den oberen Luftwegen abgeschieden, wohingegen kleinere Teilchen nicht in der Lunge deponiert werden und diese beim Ausatmen wieder verlassen.

**[0005]** Unter Teilchendurchmesser im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist der aerodynamische Partikeldurchmesser zu verstehen, wobei dieser definiert ist als Äquivalentdurchmesser einer Kugel der Dichte von 1 g/cm<sup>3</sup>, die die gleiche Sedimentationsgeschwindigkeit in Luft besitzt, wie das untersuchte Teilchen.

**[0006]** Des weiteren werden hohe Anforderungen an die physikalische Stabilität der mikronisierten Arzneistoffteilchen gestellt. Die Teilchen sollten bei Umgebungsbedingungen vorzugsweise in der stabilen Kristallform vorliegen, um Agglomeration durch Phasenumwandlung zu verhindern. Die Stabilität der Arzneistoffteilchen hat somit indirekten Einfluß auf die tatsächlich in die Lunge gelangte Arzneistoffmenge. Aus diesem Grunde werden hohe Anforderungen an die Stabilität des Arzneistoffes gestellt, um eine dauerhaft gleichbleibende Qualität, insbesondere eine zeitlich konstante Teilchengröße bzw. Größenverteilung, des Arzneistoffes zu gewährleisten. Gerade im Bereich der Pharmazie und der Verwendung von Arzneistoffen ist dieses Qualitätsmerkmal unerlässlich, weil die Wirkung des Arzneistoffes von der in die Lunge gelangten Dosis und somit, wie oben beschrieben, von der Teilchengröße und ihrer Größenverteilung abhängt.

**[0007]** Ähnliches gilt für die Morphologie der mikronisierten Teilchen, da die Beschaffenheit der Teilchenoberfläche direkten Einfluß auf die Neigung der Teilchen zur Agglomeration und somit indirekten Einfluß auf die Teilchengröße selbst bzw. die Haltbarkeit des Arzneistoffes hat.

**[0008]** Dem mikronisierten Arzneistoff können Hilfsstoffe zugesetzt werden, mit denen die physiko-chemischen Eigenschaften eines Arzneimittels eingestellt werden, wobei diese die qualitätsbestimmenden Parameter, wie Bioverfügbarkeit, Wirksamkeit und Haltbarkeit in gewünschter Weise beeinflussen.

**[0009]** Neben der Teilchengröße und Größenverteilung des mikronisierten Arzneistoffes können Art, Teilchengröße und Mengenverhältnis der zugesetzten Hilfsstoffe in entscheidender Weise die Arzneistoff-Dosis beeinflussen, die in die Lunge gelangt.

**[0010]** Herkömmliche Verfahren zur Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe sind in der Regel, eine grob strukturierte Betrachtungsweise vorausgesetzt, zweistufig, wobei in einer ersten Stufe der Arzneistoff in fester, üblicherweise kristallinen Form hergestellt und dieser in einer zweiten Stufe im Rahmen eines Zerkleinerungsprozesses in mikronisierte Teilchen transformiert wird. Nach dem Stand der Technik kommen für den Zerkleinerungsprozeß Mahlprozesse zum Einsatz, wobei insbesondere Luftstrahlmahlen eine große Bedeutung erlangt hat, da es ökonomisch arbeitet, für eine Vielzahl von Substanzen anwendbar ist und eine einfache Abtrennung der gewünschten Teilchenfraktionen durch einen nachgeschalteten Zyklon-Abscheider erlaubt.

**[0011]** Nachteilig an dem nach dem Stand der Technik verwendeten Luftstrahlmahlen ist, daß die Feststoffteilchen prinzipbedingt einer erheblichen Krafteinwirkung während des Mahlprozesses ausgesetzt sind. Diese Krafteinwirkung induziert eine beträchtliche lokale Erwärmung und führt darüber hinaus zur Bildung amorpher Anteile. Aufgrund der lokalen Erwärmung eignet sich das Luftstrahlmahlen bzw. das Mahlen als Zerkleinerungsprozeß generell nicht für niedrigschmelzende, thermisch labile oder denaturierbare Stoffe.

**[0012]** Darüber hinaus wird bei der Lagerung strahlgemahlener Arzneistoffe häufig eine Agglomeration beobachtet, da die durch den Mahlprozeß entstandenen amorphen Anteile rekristallisieren.

**[0013]** Vor diesem Hintergrund ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe bereitzustellen, bei dem die Einhaltung der genannten Anforderungen an Arzneistoffe sichergestellt ist und darüber hinaus die Nachteile der nach dem Stand der Technik verwendeten Verfahren vermieden werden.

**[0014]** Des weiteren ist eine Teilaufgabe der vorliegenden Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bereitzustellen.

**[0015]** Eine weitere Teilaufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, einen Arzneistoff bereitzustellen, der die Anforderungen an einen inhalierfähigen Arzneistoff, insbesondere die Anforderungen an die Teilchengröße, die Größenverteilung, die Morphologie und die Stabilität erfüllt.

**[0016]** Gelöst wird die verfahrensbezogene Aufgabe durch ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe, welches folgende Verfahrensschritte umfaßt:

- Einsatz einer Arzneistoff-Lösung,
- Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums,
- Einleiten und Führen des Kristallisationsprozesses in einer Verweilstrecke mittels Aufprägen einer definierten Temperatur, wobei zunächst mittels einer sprunghaften Temperaturverringerung der Keimbildungsprozeß in der Art

eingeleitet wird, daß die Lösung bzgl. der Temperatur  $T$  und der Konzentration  $C$  des in ihr gelösten Stoffes einen übersättigten, metastabilen oder labilen Zustand annimmt, und anschließend das Kristallwachstum durch gezielte Kühlung beeinflusst wird, und

– Abscheiden der Kristallpartikel von den übrigen Phasen nach Durchlauf der Verweilerstrecke in einem Abscheider.

5

**[0017]** Erfindungsgemäß wird zunächst von einer Arzneistoff-Lösung ausgegangen. Es können bereits vorliegende Arzneistoff-Lösung verwendet werden, beispielsweise eine während der Arzneistoff-Herstellung ausfallende Lösung.

**[0018]** Diese Lösung wird im Anschluß einem Segmenter zugeführt und mit einem Transportmedium segmentiert. Bei dem Transportmedium handelt es sich um ein zweites, mit der Lösung nicht mischbares Fluid, mit dessen Hilfe die Lösung in Form diskreter Segmente in der Art unterteilt wird, daß die diskreten Segmente, welche vorzugsweise von gleichem Volumen sind, in einen aus dem Transportmedium bestehenden Trägerstrom eingebracht werden. Das Transportmedium kann gasförmig oder flüssig sein, wobei sich in Versuchen gezeigt hat, daß mit Lösungsmitteldampf der Lösung gesättigte Luft besonders geeignet ist, um als Transportmedium zu dienen. Die beiden dem Segmenter zugeführten Ströme, daß heißt die Lösung einerseits und das Transportmedium andererseits, verlassen den Segmenter als segmentierte, vorzugsweise regelmäßig segmentierte Zweiphasenströmung.

10

15

**[0019]** Die Abmessungen der Segmenterkanäle des für das erfindungsgemäße Verfahren vorzugsweise zu verwendenden Segmenters liegen im Bereich von 0,1 mm bis 5 mm, vorzugsweise zwischen 0,2 und 1 mm. Es handelt sich dabei also um kleinste Strukturen.

**[0020]** Darüberhinaus bietet es sich an, den Segmenter konstruktiv so zu gestalten, daß er in der Temperatur leicht steuerbar ist, das heißt leicht beheizt/gekühlt werden kann und mit ihm große Abkühlraten – Temperaturdifferenz pro Zeiteinheit – zu erzielen sind. Dies wird durch Ausbildung kleinster Strukturen unterstützt.

20

**[0021]** Des weiteren können die Flußraten der Lösung und des Transportmediums in weiten Grenzen variiert werden, wodurch direkt Einfluß auf die Ausbildung und damit die Gestalt der segmentierten Zweiphasenströmung genommen werden kann. Vorzugsweise erfolgt die Einstellung so, daß etwa gleichgroße Fluidsegmente von einer Länge von zwei bis dreimal dem Kanaldurchmesser erzeugt werden.

25

**[0022]** Nach der Segmentierung wird die segmentierte Zweiphasenströmung einer Verweilerstrecke zugeführt. Die Verweilerstrecke dient der eigentlichen Herstellung des inhalierfähigen Arzneistoffes bzw. der zu produzierenden Teilchen mit den genannten Eigenschaften bezüglich der Teilchengröße, der Größenverteilung der Teilchen, der Morphologie und der Stabilität.

30

**[0023]** Bei Eintritt der Zweiphasenströmung in die Verweilerstrecke wird in einem ersten Schritt der Keimbildungsprozeß durch sprunghafte Temperaturverringerung eingeleitet. Zur näheren Erläuterung der in der Verweilerstrecke ablaufenden Vorgänge wird auf die **Fig. 1** verwiesen, die das Konzentrations-Temperatur-Diagramm der Lösung zeigt. In dem durch die y-Achse (Konzentration) und x-Achse (Temperatur) aufgespannten Quadranten sind zwei Kurven eingezeichnet, von denen eine durchgezogen und eine gestrichelt ist und durch die drei unterschiedliche Bereiche gebildet werden.

35

**[0024]** Der erste Bereich liegt rechts von der durchgezogenen Linie, wird also links von dieser begrenzt, und stellt den Bereich der ungesättigten Lösung dar, in welchem weder ein Keimbildungsprozeß einsetzt noch ein Kristallwachstum stattfindet. Ein Kristallwachstum, welches immer zunächst die Bildung eines Keimes voraussetzt, findet grundsätzlich erst in einer übersättigten Lösung statt, da bereits gebildete Kristalle bei Unterschreiten der Sättigungslinie (durchgezogene Linie) prinzipbedingt zumindest teilweise wieder in die Lösung übergehen.

40

**[0025]** Der links der durchgezogenen Linie liegende Bereich der übersättigten Lösung läßt sich wiederum in zwei Bereiche unterteilen, wobei der zwischen beiden Linien angesiedelte Bereich die metastabile Zone bildet, in der zwar ein Kristallwachstum aber kein Keimbildungsprozeß abläuft. Der dritte links von der gestrichelten Linie liegende Bereich bildet die labile Zone, in der als einzige der drei Bereiche ein spontaner Keimbildungsprozeß einsetzen kann.

45

**[0026]** Die Zweiphasenströmung bzw. die in ihr enthaltenen Segmente der Lösung weisen bei Eintritt in die Verweilerstrecke eine Konzentration  $C_1$  auf, wobei die Lösung durch eine sprunghafte Temperaturverringerung von einem Zustand **1** in einen Zustand **2** überführt wird. Der Zustand **1** kann ein ungesättigter oder ein in der metastabilen Zone liegender Zustand sein, das heißt es kann bereits im Zustand **1** eine übersättigte Lösung vorliegen. Bei einem Mangel an Keimen ist es wesentlich für die Erfindung, daß der Zustand **2** in der labilen Zone liegt, was erfindungsgemäß durch eine entsprechend schlagartige Temperaturveränderung realisiert werden kann. Durch Überführen der Lösung in den labilen Zustand wird der Keimbildungsprozeß eingeleitet und der sich an ihn anschließende Kristallisationsprozeß wird durch Nachführen der Temperatur d. h. durch gezieltes Kühlen beeinflusst.

50

**[0027]** Ist ein Keimbildungsprozeß nicht erforderlich, weil genügend Kristallisationskeime vorliegen, ist die Durchführung des Verfahrens auch möglich, wenn Zustand **2** in der metastabilen Zone liegt.

55

**[0028]** Erst durch die beschriebenen Maßnahmen ist eine gezielte Einflußnahme auf das Kristallwachstum möglich. Dies trägt wesentlich zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe bei. Sehr kleine Partikel mit geringem Durchmesser im Bereich weniger Mikrometer erhält man in der labilen Zone, daß heißt bei sehr hoher Übersättigung, wenn sehr schnell sehr viele Keime gebildet werden, die kaum wachsen.

**[0029]** Aus diesem Grunde ist es erforderlich, die Verweilerstrecke für das erfindungsgemäße Verfahren konstruktiv so zu gestalten, daß sie in der Temperatur leicht steuerbar ist, das heißt leicht beheizt/gekühlt werden kann und mit ihr große Abkühlraten – Temperaturdifferenz pro Zeiteinheit – erzielbar sind. Daher eignen sich bei der Verweilerstrecke ebenfalls Strukturen im Bereich von einigen Millimetern bzw. Mikrometern.

60

**[0030]** Bei der Kristallisation nach dem Stand der Technik wird die beschriebene Vorgehensweise mit der sprunghaften Verlagerung der Zustandsgrößen vermieden, da durch die in kurzer Zeit frei werdende Kristallisationswärme Temperaturschwankungen in der Lösung hervorgerufen werden, die zu undefinierten Wachstumsbedingungen führen. Im Gegensatz hierzu kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren durch Verwendung von Apparaturen mit Dimensionen im Millimeter- oder Mikrometerbereich die Temperatur in der Lösung jederzeit exakt geregelt werden.

65

**[0031]** Daher weist die für das erfindungsgemäße Verfahren verwendete Verweilerstrecke wie bereits erwähnt kleine Strukturen auf, wobei ein möglichst hohes Oberflächen-/Volumenverhältnis angestrebt wird. Bei der Verweilerstrecke handelt es sich beispielsweise um eine schlauch-, rohr- oder kanalförmige Verweilerstrecke mit einem Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 10 mm, vorzugsweise von 1 mm bis 2 mm, wobei je nach der Länge der Verweilerstrecke, die Ausmaße zwischen 10 cm bis 200 m, vorzugsweise zwischen 1 m bis 25 m, aufweisen kann, Verweilzeiten im Bereich von einigen Sekunden bis zu einigen Stunden realisiert werden können.

**[0032]** Der geringe Durchmesser der Verweilerstrecke bzw. das große Oberflächen-/Volumenverhältnis impliziert eine geringe in der Verweilerstrecke geführte Lösungsmenge, welche nur begrenzt Wärme speichern kann. Aus diesem Grunde und aufgrund des Oberflächen-/Volumenverhältnisses kann der in der Verweilerstrecke befindlichen Lösung von außen in sehr kurzer Zeit eine definierte Temperatur aufgeprägt werden, wodurch eine schnelle Temperaturführung ermöglicht wird. Ebenfalls aufgrund der geringen Abmessungen werden nur sehr geringe Temperaturgradienten in der Lösung beobachtet und somit kann von einer weitestgehend homogenen Temperaturverteilung ausgegangen werden. Dies ist insofern hervorzuheben, da es für die Effektivität der Kristallisation wichtig ist, daß die lokalen Bedingungen in der Verweilerströmung nicht variieren und sich im gesamten Lösungsvolumen die gewünschten Parameter einstellen.

**[0033]** Entgegen den in dem Stand der Technik verwendeten Verfahren treten bei dem erfindungsgemäßen Verfahren keine unerwünschten Temperaturschwankungen auf, da die Temperatur in der Lösung von außen gezielt und schnell eingestellt werden kann und damit der Keimbildungsprozeß und das Kristallwachstum exakt gesteuert werden können. Würde die Lösung bei Verwendung von herkömmlichen Kristallisatoren entsprechend **Fig. 1** von Zustand **1** in Zustand **2** so überführt, daß eine hohe Übersättigung eintritt, käme es zu nicht beeinflussbaren Temperaturschwankungen, da der in Zustand **2** ablaufende Keimbildungsprozeß und die bei hoher Keimzahl entstehende, erhebliche Kristallisationswärme den Zustand hin zu höheren Temperaturen verschieben würde und ein Gegensteuern in Form eines Kühlens aufgrund der konstruktiven Abmessungen herkömmlicher Kristallisatoren zu periodischen Temperaturschwankungen führen würde.

**[0034]** Nach Durchlaufen der Verweilerstrecke wird das Produktgemisch einem Abscheider zugeführt, in welchem die erzeugten Kristallpartikel von den übrigen Phasen getrennt werden, so daß am Ende des Herstellungsverfahrens, nach Durchlaufen des Abscheiders der Arzneistoff mit den gewünschten Eigenschaften vorliegt.

**[0035]** Vorteilhaft sind Verfahren, bei denen die Arzneistoff-Lösung unter Auflösen des festen Arzneistoffes in einem Lösungsmittel zur Bildung einer solchen Arzneistoff-Lösung bereitgestellt wird.

**[0036]** Dabei wird der feste Arzneistoff in einem Lösungsmittel, in dem er sich bei vorgegebener Temperatur vollständig löst, zur Bildung einer Arzneistoff-Lösung aufgelöst.

**[0037]** Vorteilhaft sind Verfahren, bei denen

– die Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums unter Ausbildung von Plug-Flow-Bedingungen erfolgt.

**[0038]** Wesentlicher Vorteil dieser Ausführungsform ist, daß die aus dem Segmenter austretende Zweiphasenströmung in der rohrförmigen Verweilerstrecke, die sie im Anschluß durchläuft, kein parabolisches Geschwindigkeitsprofil (Hagen-Poiseuillesches-Gesetz) ausbildet, sondern sich ein über die Zeit gemittelttes Rechteckprofil einstellt. Dies unterscheidet das erfindungsgemäße Verfahren von den in herkömmliche Kristallisatoren ablaufenden Verfahren, bei denen sich ein parabolisches Profil einstellt, so daß sich die Geschwindigkeit in den Rohrrandbereichen verringert und schließlich direkt an der Wand zu Null wird.

**[0039]** Als Folge dieses parabolischen Geschwindigkeitsprofils kommt es an der Rohrrinnenwand der herkömmlichen Kristallisatoren zu Ablagerungen insbesondere von weiter wachsenden Kristallen, wodurch die Kristallisatoren letztendlich verstopfen bzw. sich zu setzen.

**[0040]** Bezüglich der Plug-Flow-Bedingungen sei auf **Fig. 9** verwiesen, in dem die in den Volumensegmenten vorliegenden Strömungen bzw. Strömungsrichtungen eingezeichnet sind. Die Strömungsvorgänge in den Segmenten unterstützen die Homogenisierung der Lösung und wirken der Ausbildung von Konzentrationsunterschieden im Inneren und an der Wand entgegen. Des weiteren wird ein Verstopfen durch Kristall Ablagerung an den Innenwänden der Verweilerstrecke vermieden.

**[0041]** Vorteilhaft sind Ausführungsformen des Verfahrens, die dadurch gekennzeichnet sind, daß

– die Arzneistoff-Lösung in einem Mischer mit einem Fällungsmittel zu einer homogenen Fällungslösung vermengt wird und diese Fällungslösung das weitere Verfahren durchläuft.

**[0042]** Das Fällungsmittel wird der Arzneistoff-Lösung zugemischt, um die Löslichkeit des Arzneistoffs in der Mischung bei gegebener Tempertur zu vermindern, so daß Festkörperpartikel gebildet werden. Diese Arzneistoff-Lösung wird dabei in einem dem Segmenter vorgeschalteten Verfahrensschritt zur Herstellung einer möglichst homogenen Fällungslösung mit einem Fällungsmittel in einem Mischer durchmengt.

**[0043]** Mikromischer eignen sich hierzu besonders gut, da in ihnen Masse- und Wärmetransportvorgänge schnell und effizient ablaufen. Unter Mikromischer im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Struktur zu verstehen, welche Dimensionen im Bereich von 10 µm bis 1 mm, vorzugsweise zwischen 25 µm bis 200 µm, aufweist.

**[0044]** Zur Herstellung von mikronisierten und inhalierfähigen Arzneistoffen ist eine Vermischung der Arzneistoff-Lösung und dem Fällungsmittel zu einer Fällungslösung von möglichst hoher Homogenität erforderlich. Ein Mikromischer mit seinen filigranen Strukturen eignet sich hierfür in besonderem Maße. Bei ihm werden die beiden Fluide, einerseits die Arzneistoff-Lösung und andererseits das Fällungsmittel, nach Eintritt in den Mischer mittels einer Mikrostruktur in Einzelströme aufgeteilt. Die Einzelströme sind beispielsweise lamellenförmig und werden mit Hilfe von in der Mikrostruktur angeordneten Kanälen in der Art geschichtet, daß ein System aus dünnen Fluidlamellen entsteht, bei welchem abwechselnd eine Fluidlamelle der Arzneistoff-Lösung einer Fluidlamelle des Fällungsmittels benachbart ist. Dabei beträgt die Lamellendichte im Mikromischer 10 bis 1000, vorzugsweise 20 bis 500 pro cm. Das so geschichtete, aus einer Viel-

zahl von Lamellen bestehende Fluidsystem wird einer Mischkammer zugeführt, in der eine Vermischung durch Diffusion erfolgt. Die Mischung nach dem Prinzip der Diffusion kann nur in akzeptabel kurzen Zeiten vollzogen werden, wenn die Strukturen des Mischers und damit die Lamellendicke der Einzelströme genügend klein sind (vorzugsweise 10 bis 200  $\mu\text{m}$ ).

**[0045]** Die Dicke der Fluidlamellen bestimmt in entscheidender Weise die Zeit, die zum Ausgleich der Konzentrationsunterschiede durch diffusive Vermischung benötigt wird. Liegt die Lamellendicke im Bereich einiger zehn Mikrometer, kann eine komplette Vermischung und damit eine Homogenität der Fällungslösung im gesamten Mischvolumen bereits in einer Zeit unter einer Sekunde realisiert werden. 5

**[0046]** Der Mikromischer ist vorzugsweise in der Art ausgeführt, daß er auf einfache Weise beheizt und/oder gekühlt werden kann. Durchflußgeschwindigkeit und Temperatur im Mikromischer werden im Hinblick auf den Keimbildungsprozeß so gewählt, daß eine Keimbildung im Mischer nicht stattfindet. 10

**[0047]** An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß eine Vielzahl von Vorrichtungen zum Heizen und Kühlen der einzelnen, beschriebenen Bauelemente des Mikroreaktors verwendet werden können. Insbesondere sind dies Draht-Widerstandsheizungen, elektrische Heizfolien, Peltier-Elemente sowie Heiz- und/oder Kühlvorrichtungen, die mit einem temperierten Fluid wie beispielsweise Wasser, Öl, Luft, Stickstoff und dergl. arbeiten. Daneben können auch Infrarot-Strahlung und Mikrowellenheizungen eingesetzt werden. 15

**[0048]** Vorteilhaft sind auch Ausführungsformen des Mikroreaktors, bei denen auf der Basis einer geätzten Platte, die eine elektrische Heizung aufweist, ein Mikroreaktor in diese Platte implementiert ist.

**[0049]** Vorteilhaft sind Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen submikrometergroße Festkörperpartikel zur Keimbildung im Segmenter eingetragen werden, wobei vorzugsweise 20

- der Eintrag der submikrometergroßen Festkörperpartikel bei der Verwendung von Luft als Transportmedium vorzugsweise durch Zugabe eines Hilfsstoffes oder des Arzneistoffes als Staubaerosol in den Luftstrom erfolgt, und
- bei Verwendung eines flüssigen Transportmediums submikrometergroße Festkörperpartikel in Form von Hilfsstoff- oder Arzneistoffpartikeln dem Transportmedium zugesetzt werden, oder 25
- bei Verwendung eines flüssigen Transportmediums submikrometergroße Festkörperpartikel in Form von Hilfsstoff-Kolloiden dem Transportmedium zugesetzt werden.

**[0050]** Durch Eintrag von submikrometergroßen Festkörperpartikeln läßt sich der Kristallisierungsprozeß besser kontrollieren. Durch den Eintrag von Kristallkeimen kann der Arbeitsbereich auch auf den metastabilen Bereich (bei geringeren Übersättigungsverhältnissen) erweitert werden. Bei den drei genannten Varianten des Feststoffpartikeleintrages werden bei der im Segmenter erzeugten Zweiphasenströmung als Kristallisationskeime dienende Feststoffpartikel von außen, d. h. vom Transportmedium, in die segmentierte Lösung eingetragen. 30

**[0051]** Vorteilhaft sind Ausführungsformen des Verfahrens, bei dem submikrometergroße Festkörperpartikel zur Keimbildung im Mischer zugegeben werden, wobei vorzugsweise die Zugabe der submikrometergroßen Festkörperpartikel durch Verwendung eines Fällungsmittels, welches Kolloidpartikel enthält, erfolgt. 35

**[0052]** Vorteilhaft sind Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen die Temperaturführung in der Verweilerstrecke in der Art erfolgt, daß eine im wesentlichen konstante Übersättigung  $\Delta C_1$  in der Lösung vorliegt. Dies trägt zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe bei, sehr kleine Teilchen bzw. Kristalle von geringem Durchmesser zu bilden. **Fig. 2** zeigt wie die Temperatur  $T(t)$  zu führen ist, um bei einem parabolischen Verlauf der Konzentration (**Fig. 1**) und unter der Annahme eines diffusionskontrollierten Kristallwachstums eine konstante Übersättigung über der Zeit zu erhalten (ebenefalls **Fig. 2**). 40

**[0053]** Die vorrichtungsmäßige Teilaufgabe wird gelöst durch einen Mikroreaktor mit einem Mikromischer, einem Segmenter und einer Verweilerstrecke, bei dem 45

- die Dimensionen des Mikromischers zur Aufteilung der zugeführten, zu mischenden Fluide im Bereich von 10  $\mu\text{m}$  bis 1 mm, vorzugsweise zwischen 25  $\mu\text{m}$  bis 200  $\mu\text{m}$ , liegen,
- die Dimensionen der Kanäle des Segmenters im Bereich von 0,1 mm bis 5 mm, vorzugsweise im Bereich zwischen 0,2 mm und 5 mm liegen, und
- die Verweilerstrecke schlauch-, rohr- oder kanalförmig ausgebildet ist mit Durchmessern ihrer Kanäle im Bereich von 0,5 bis 10 mm, vorzugsweise 1 mm bis 2 mm, und eine Länge aufweist zwischen 10 cm und 200 m, vorzugsweise zwischen 1 m und 25 m. 50

**[0054]** Für die Herstellung entsprechender Mengen des inhalierfähigen Arzneistoffes kann es erforderlich werden, mehrere Mikroreaktoren einzusetzen. Dabei werden beispielsweise 10 bis 100 derartiger Mikroreaktoren zu einem Verbund zusammengeschlossen, wobei diese unabhängig oder abhängig voneinander parallel betrieben werden. Mittels einer derartigen Batterie können Produktionsmengen von 0,5 bis 2 kg pro Tag realisiert werden. 55

**[0055]** Innerhalb einer solchen Batterie besteht die Möglichkeit der Verwendung nur einer Heiz- bzw. Kühlvorrichtung, die alle funktionell ähnlichen Einzelvorrichtungen heizt bzw. kühlt.

**[0056]** Der Mikroreaktor muß bedingt durch seine Mikrostrukturen selbst nicht unbedingt kleine Abmessungen aufweisen. Es kann sich bei dem Mikroreaktor vielmehr auch um eine technische Apparatur handeln, in die funktionale Mikrostrukturen der beschriebenen Art implementiert werden. 60

**[0057]** Die Teilaufgabe der vorliegenden Erfindung hinsichtlich des Bereitstellens eines inhalierfähiger Arzneistoff, der die Anforderungen an einen inhalierfähigen Arzneistoff erfüllt, wird gelöst durch einen Arzneistoff mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner 20  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise kleiner 5  $\mu\text{m}$  und größer 0,3  $\mu\text{m}$ , der dadurch gekennzeichnet ist, daß er durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellt wird. 65

**[0058]** Die Erfindung wird anhand verschiedener Ausführungsbeispiele gemäß den Zeichnungsfiguren näher erläutert. Hierbei zeigt:

- [0059] Fig. 1 das Konzentrations Temperatur-Diagramm der in die Verweilerstrecke eintretenden Lösung,  
 [0060] Fig. 2 die Temperaturführung  $T(t)$  einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Einstellung einer konstanten Übersättigung  $\Delta C(t)$ ,  
 [0061] Fig. 3 schematisch eine Ausführungsform eines Mikroreaktors zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens,  
 [0062] Fig. 4 einen Mikromischer des Mikroreaktors gemäß einer ersten Ausführungsform im Querschnitt,  
 [0063] Fig. 4a eine Vergrößerung der Strukturen der Kanäle des in Fig. 4 dargestellten Mikromischers,  
 [0064] Fig. 5 einen Segmenter des Mikroreaktors gemäß einer ersten Ausführungsform im Querschnitt,  
 [0065] Fig. 6 einen Mikromischer des Mikroreaktors gemäß einer zweiten Ausführungsform mit integriertem Segmenter im Querschnitt,  
 [0066] Fig. 7 einen Segmenter des Mikroreaktors gemäß einer dritten Ausführungsform im Querschnitt,  
 [0067] Fig. 8 einen Segmenter des Mikroreaktors gemäß einer vierten Ausführungsform im Querschnitt,  
 [0068] Fig. 9 die Verweilerstrecke einer Ausführungsform eines Mikroreaktors im Querschnitt mit der in der Verweilerstrecke geführten Zweiphasenströmung, und  
 [0069] Fig. 10 eine Verweilerstrecke einer Ausführungsform eines Mikroreaktors mit den Temperaturverläufen über die Länge der Verweilerstrecke und über die Zeit.  
 [0070] Die Fig. 1 und 2 wurden bereits oben beschrieben.  
 [0071] Fig. 3 zeigt schematisch den Aufbau eines Mikroreaktors zur Durchführung einer ersten Variante des Verfahrens. Der Mikroreaktor besteht aus einem Mikromischer 1, einem Segmenter 2 und einer Verweilerstrecke 3. Dabei wird zunächst die Arzneistoff-Lösung 11 mit einem Fällungsmittel 12 im Mikromischer 1 zu einer möglichst homogenen Fällungslösung 21 vermischt. Diese Fällungslösung 21 wird dem Segmenter 2 zugeführt und mit Hilfe eines Transportmediums 22 segmentiert. Die nach Durchlaufen des Segmenters vorliegende Zweiphasenströmung wird der Verweilerstrecke 3 zugeführt, in der die Kristallisation erfolgt.  
 [0072] Fig. 4 zeigt den prinzipiellen Aufbau eines Mikromischers 1 mit den Eintrittsöffnungen 15 und 16 für die Zuführung der Arzneistoff-Lösung 11 einerseits und dem Fällungsmittel 12 andererseits, sowie der Austrittsöffnung 17, durch die die im Mikromischer 1 erzeugte Fällungslösung 21 den Mikromischer verläßt. Zwischen den Eintrittsöffnungen 15 und 16 ist die Mikrostruktur 13 angeordnet, mit der die eintretenden Fluidströme 11 und 12 in Einzelströme aufgeteilt werden. Die eigentliche Mischkammer 14 ist oberhalb dieser Mikrostruktur 13 angeordnet. In dieser Mischkammer 14 erfolgt die Durchmischung zu einer homogenen Lösung infolge Diffusion.  
 [0073] In Fig. 4a dargestellt ist eine Vergrößerung der zwischen den Eintrittsöffnungen 15 und 16 liegenden Mikrostruktur 13. Die Zuführkanäle 131 und 132 zur Zuführung der Fluidströme in die Mischkammer 14 und zur Unterteilung der eintretenden Fluidströme in Teilströme sind in der Art angeordnet, daß die durch sie aufgetrennten Teilströme ein alternierendes System aus dünnen Fluidlamellen bilden, wobei alternierend ausdrückt, daß Fluidlamellen der Arzneistofflösung 11 und Fluidlamellen des Fällungsmittels 12 abwechselnd geschichtet werden.  
 [0074] Fig. 5 zeigt schematisch den Aufbau eines Segmenters 2 mit den Eintrittsöffnungen 23 und 24 und der Austrittsöffnung 26. Die durch die Eintrittsöffnung 23 dem Segmenter 2 zugeführte Fällungslösung 21 wird mit Hilfe des durch die Eintrittsöffnung 24 zugeführten Transportmediums 22 segmentiert und verläßt den Segmenter 2 als Zweiphasenströmung 25.  
 [0075] Fig. 6 zeigt ein zweites Ausführungsbeispiel eines Mikromischers 1 mit einem integrierten Segmenter 2. Die in den Mikromischer 1 eintretenden Fluidströme, die Arzneistoff-Lösung 11 einerseits und das Fällungsmittel 12 andererseits gelangen durch die Mikrostruktur 13 des Mikromischers 1 in die Mischkammer 14 und werden nach Durchmischung in der Mischkammer 14 als weitestgehend homogene Fällungslösung 21 dem Segmenter 2 zugeführt. Im Segmenter 2 wird die Fällungslösung 21 mit einem zweiten, mit der Fällungslösung 21 nicht mischbaren Fluid, das als Trägermedium 22 dient, segmentiert, wobei die dadurch erzeugte Zweiphasenströmung 25 den Segmenter 2 durch die Austrittsöffnung 26 verläßt.  
 [0076] Fig. 7 zeigt einen Segmenter 2, der zwei Rohre 27, 28 umfaßt, von denen das kleinere Rohr 28 in dem größeren Rohr 27 und zu diesem koaxial angeordnet ist. Dabei wird die Fällungslösung 21 mittels des kleinen Rohres 28 in das große Rohr 27 eingeleitet und durch das seitliche durch die Eintrittsöffnung 24 zugeführte Transportmedium 22 segmentiert, so daß eine Zweiphasenströmung 25 den Segmenter 2 am Ende des großen Rohres 27 verläßt.  
 [0077] Fig. 8 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Segmenters 2, bei dem die Zuführkanäle, die die Fällungslösung 21 einerseits und das Transportmedium 22 andererseits zuführen, einen Winkel  $\theta$  bilden, der zwischen 0 und 180° variieren kann und bei dem in Fig. 8 gezeigten Ausführungsbeispiel 90° beträgt.  
 [0078] Fig. 9 zeigt einen Ausschnitt einer rohrförmigen Verweilerstrecke 3 im Querschnitt. Dargestellt ist der Aufbau der der Verweilerstrecke 3 zugeführten Zweiphasenströmung 25. Diese besteht aus vorzugsweise gleichgroßen Fluidvolumen von Fällungslösung 21, die mit Hilfe des Transportmediums 22 segmentiert sind.  
 [0079] Ebenfalls in Fig. 9 dargestellt sind die in den Segmenten der Fällungslösung 21 ablaufenden Strömungsvorgänge bzw. die dazugehörigen Strömungsrichtungen. Die über die Zeit gemittelten Geschwindigkeiten ergeben einen über den Rohrquerschnitt der Verweilerstrecke 3 gleichmäßiges Rechteckprofil. Ersichtlich wird, daß sich unter den im Fluidsegment herrschenden Strömungsbedingungen keine Ablagerungen an den Rohrwänden der Verweilerstrecke 3 bilden können.  
 [0080] Fig. 10 zeigt ein Ausführungsbeispiel einer Verweilerstrecke in der perspektivischen Ansicht, bei der eine schlauchförmige Verweilerstrecke 3 auf ein zylinderförmiges Aluminiumprofil 4 gewickelt ist. Die Verweilerstrecke 3 kann über das Aluminiumprofil 4 gekühlt bzw. geheizt werden.  
 [0081] Wie bereits erwähnt ist es eine Ausführungsform des Verfahrens, in der Verweilerstrecke 3 eine im wesentlichen konstante Übersättigung  $\Delta C_1$  (siehe Fig. 2 unten) in der Lösung zu realisieren. Dies wird mit einem Temperaturprofil erreicht, bei dem der Temperaturgradient mit der Zeit betragsmäßig zunimmt (siehe Fig. 2 oben und Fig. 10 unten).  
 [0082] Dieser Temperaturverlauf  $T(t)$  wird einerseits durch die Steigung der Verweilerstrecke 3 auf dem Aluminiumblock 4 (siehe Fig. 10 oben) und andererseits durch das Temperaturprofil  $T(L)$  im Aluminiumblock 4 (siehe Fig. 10

Mitte) realisiert, wobei im vorliegenden Beispiel die Temperatur im Aluminiumblock **4** linear abnimmt und die Steigung der auf den Aluminiumblock aufgewickelten Verweilerstrecke **3** zunimmt.

**[0083]** Die Steigung der aufgewickelten Verweilerstrecke **3** und der Temperaturverlauf T(L) im Aluminiumblock **4** sind dem jeweiligen Einzelfall anzupassen. Sie sind abhängig von dem verwendeten Arzneistoff, der Lösung, dem zusätzlichen Eintrag von Festkörperpartikeln als Kristallkeime und dem eventuell eingesetzten Fällungsmittel. 5

**[0084]** Im folgenden werden für die Wirkstoffe, die Hilfsstoffe, die Lösungs- und Fällungsmittel Beispiele angeführt.

**[0085]** Als Arzneistoffe bzw. Wirkstoffe werden eingesetzt:

- als Anticholinergika: Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Tiotropiumbromid-Monohydrat,
- als Betasympathomimetica: Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Formoterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Procaterol, Ibuterol, Pirbuterol, Tulobuterol, Reproterol, Salbutamol, Sulfonterol, Terbutalin, Orciprenalin, 1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol, 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino) ethanol, 10
- als Antiallergika: Dinatriumcromoglicat, Nedocromil, Epinastin, und 15
- als Steroide: Flunisolid, Dexamethason-21-isonicotinat, Seratrodast, Mycophenolate mofetil, Pranlukast, Zileuton, Butixocort, Budesonid, Deflazacort, Fluticason, Proedrol, Mometasin furoat, Tipredan, Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat), Beclomethason, Douglas, Icomethason enbutat, Ciclometason, Cloprednol, Fluocortin butyl, Halometason, Deflazacort, Alclometason, Ciclometason, Alisactid, Prednicarbat, Hydrocortison-butytratpropionat, Tixocortolpivalat, Alclometason-dipropionat, Lotrison, Canesten-HC, Deprodon, Fluticason-propionat, Methylprednisolon-Aceponat, Halopredon-acetat, Mometason, Mometasone-furoat, Hydrocortison-aceponat, Mometason, Ulobetasol-propionat, Aminogluethimid, Triamciolon, Hydrocortison, Meprednison, Fluorometholon, Dexamethason, Betamethason, Medryson, Fluclorolon acetamid, Fluocinolon acetamid, Paramethasonacetat, Deprodon Propionat, Aristocort-diacetat, Fluocinonid, Mazipredon, Difluprednat, Betamethason valerat, Dexamethasonisonicotinat, Beclomethason-Dipropionat, Fluocortoloncapronat, Formocortol, Triamcinolon-Hexacetamid, Cloprednol, Formebolon, Clobetasol, Endrisone, Flunisolid, Halcinonid, Fluazacort, Clobetasol, Hydrocortison-17-Butyrat, Diflorason, Fluocortin, Amcinonid, Netamethason Dipropionat, Cortivazol, Betamethasonadamantoat, Fluodexan, Trilostan, Budesonid, Clobetasol, Demetex, Trimacinolon Benetonid, 9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadien-17.beta.-carboxysäuremethylester-17-propionat. 20 25 30

**[0086]** Sonstige mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Arzneistoffe sind Montelukast und Pramipexol.

**[0087]** Als Hilfsstoffe werden für Inhalativa insbesondere Lactose, Glucose, Sucrose, Mannitol, und/oder Trehalose verwendet.

**[0088]** Beispiele für Lösungs- und Fällungsmittel in Abhängigkeit von den herzustellenden Wirkstoffen zeigen die folgenden Tabellen, wobei Lösungs- und Fällungsmittel mischbar sein müssen. 35

**[0089]** Für Anticholinergikal/Betasymphathomimetica/Antiallergika:

Wirkstoffe	Lösungsmittel	Fällungsmittel
Salzformen	Wasser, Methanol	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol), Ketone (Aceton, Butanon)
Freie Basen	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol, tert.-Butanol), Ketone (Aceton, Butanon)	Wasser, Methanol

**[0090]** Für Steroide: 55



Wirkstoffe	Lösungsmittel	Fällungsmittel
Polare	Ketone (Aceton, Butanon)	Alkohole (Methanol, Ethanol)
	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol, tert.-Butanol), Ketone (Aceton, Butanon)	Wasser, Methanol
	Aromaten (Toluol, Ethylbenzol)	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol)

Unpolare	Halogenkohlenwasserstoffe (Dichlormethan, Trichlormethan)	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol), Ether (Dimethylether, Dioxan)
----------	---	---

**[0091]** Beispiele für Transportmedien in Abhängigkeit von den herzustellenden Wirkstoffen und den verwendeten Lösungsmitteln zeigen die folgenden Tabellen, wobei Lösungsmittel und Transportmedien nicht mischbar sind.

Wirkstoffe	Lösungsmittel	Transportmedien
Polare	Wasser, Alkohole (Methanol, Ethanol, Propanol, iso-Propanol, tert.-Butanol), Ketone (Aceton, Butanon)	Flüssigkeiten: Kohlenwasserstoffe (Benzine, Petrolether, Cyclohexan, Decalin, Benzol, Toluol, Xylole) Gase: Luft, Stickstoff, Kohlendioxid, Helium, Argon
Unpolare	Halogenkohlenwasserstoffe (Dichlormethan, Trichlormethan), Ether (Diethylether, Dibutylether), Aromaten (Toluol, Ethylbenzol)	Flüssigkeiten Wasser, Alkohole (Methanol), Amide (Formamid) Gase: Luft, Stickstoff, Kohlendioxid, Helium, Argon

## Bezugszeichenliste

- 1 Mikromischer
- 2 Segmenter
- 3 Verweilerstrecke
- 4 Aluminiumprofil
- 11 Arzneistoff-Lösung
- 12 Fällungsmittel
- 13 Mikrostruktur
- 14 Mischkammer

15	Eintrittsöffnung	
16	Eintrittsöffnung	
17	Austrittsöffnung	
21	Fällungslösung	
22	Transportmedium	5
23	Eintrittsöffnung	
24	Eintrittsöffnung	
25	Zweiphasenströmung	
26	Austrittsöffnung	
27	Großes Rohr	10
28	Kleines Rohr	
131	Zuführungskanäle	
132	Zuführungskanäle	

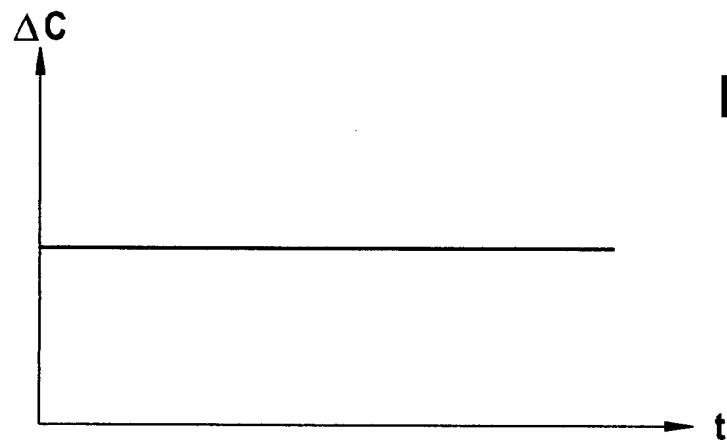
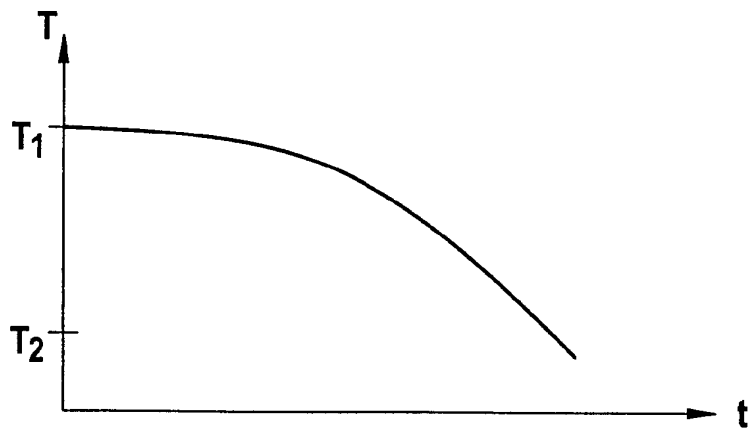
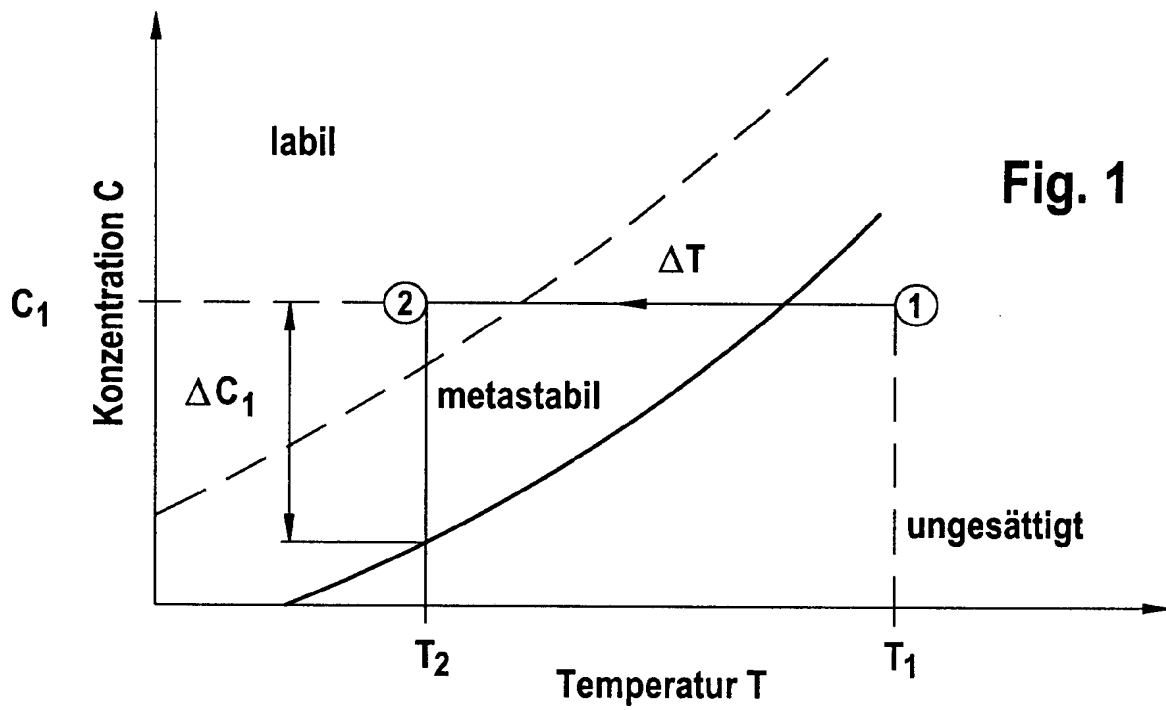
Patentansprüche	15
-----------------	----

1. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe, welches folgende Verfahrensschritte umfaßt:  
Einsatz einer Arzneistoff-Lösung (**11**),  
Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums (**22**),  
Einleiten und Führen des Kristallisationsprozesses in einer Verweilerstrecke (**3**) mittels Aufprägen einer definierten Temperatur, wobei zunächst mittels einer sprunghaften Temperaturverringerung der Keimbildungsprozeß in der Art eingeleitet wird, daß die Lösung bzgl. der Temperatur T und der Konzentration C des in ihr gelösten Stoffes einen übersättigten, metastabilen oder labilen Zustand annimmt, und anschließend das Kristallwachstum durch gezielte Kühlung beeinflußt wird, und  
Abscheiden der Kristallpartikel von den übrigen Phasen nach Durchlauf der Verweilerstrecke in einem Abscheider. 20
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneistoff-Lösung (**11**) unter Auflösen des festen Arzneistoffes in einem Lösungsmittel zur Bildung einer solchen Arzneistoff-Lösung (**11**) bereitgestellt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums (**22**) unter Ausbildung von Plug-Flow-Bedingungen erfolgt. 25
4. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneistoff-Lösung (**11**) in einem Mischer mit einem Fällungsmittel (**12**) zu einer homogenen Fällungslösung (**21**) vermennt wird und diese Fällungslösung das weitere Verfahren durchläuft.
5. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß submikrometergroße Festkörperpartikel zur Keimbildung im Segmenter eingetragen werden. 30
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Eintrag der submikrometergroßen Festkörperpartikel bei der Verwendung von Luft als Transportmedium (**22**) durch Zugabe des Arzneistoffes als Staubaerosol oder durch Zugabe eines Hilfsstoffes als Staubaerosol in den Luftstrom erfolgt.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung eines flüssigen Transportmediums (**22**) submikrometergroße Festkörperpartikel in Form von Hilfsstoff- oder Arzneistoffpartikeln dem Transportmedium zugesetzt werden. 35
8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung eines flüssigen Transportmediums (**22**) submikrometergroße Festkörperpartikel in Form von Hilfsstoff-Kolloiden dem Transportmedium zugesetzt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß submikrometergroße Festkörperpartikel zur Keimbildung im Segmenter zugegeben werden. 40
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zugabe der submikrometergroßen Festkörperpartikel durch Verwendung eines Fällungsmittels (**12**), welches Kolloidpartikel enthält, erfolgt.
11. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperaturführung in der Verweilerstrecke in der Art erfolgt, daß eine im wesentlichen konstante Übersättigung in der Lösung vorliegt. 45
12. Mikroreaktor zur Durchführung des Verfahrens nach einem der vorherigen Ansprüche mit einem Mikromischer, einem Segmenter und einer Verweilerstrecke, dadurch gekennzeichnet, daß  
die Dimensionen des Mikromischers zur Aufteilung der zugeführten, zu mischenden Fluide im Bereich von 10 µm bis 1 mm, vorzugsweise zwischen 25 µm bis 200 µm, liegen,  
die Dimensionen der Kanäle des Segmenters im Bereich von 0,1 bis 5 mm, vorzugsweise im Bereich zwischen 0,2 mm und 5 mm liegen, und  
die Verweilerstrecke schlauch-, rohr- oder kanalförmig ausgebildet ist mit Durchmessern ihrer Kanäle im Bereich von 0,5 bis 10 mm, vorzugsweise 1 mm bis 2 mm, und eine Länge aufweist zwischen 10 cm und 200 m, vorzugsweise zwischen 1 m und 25 m. 50
13. Inhalierfähiger Arzneistoff mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner 20 µm, vorzugsweise kleiner 5 µm und größer 0,3 µm, dadurch gekennzeichnet, daß er durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10 hergestellt wird. 55

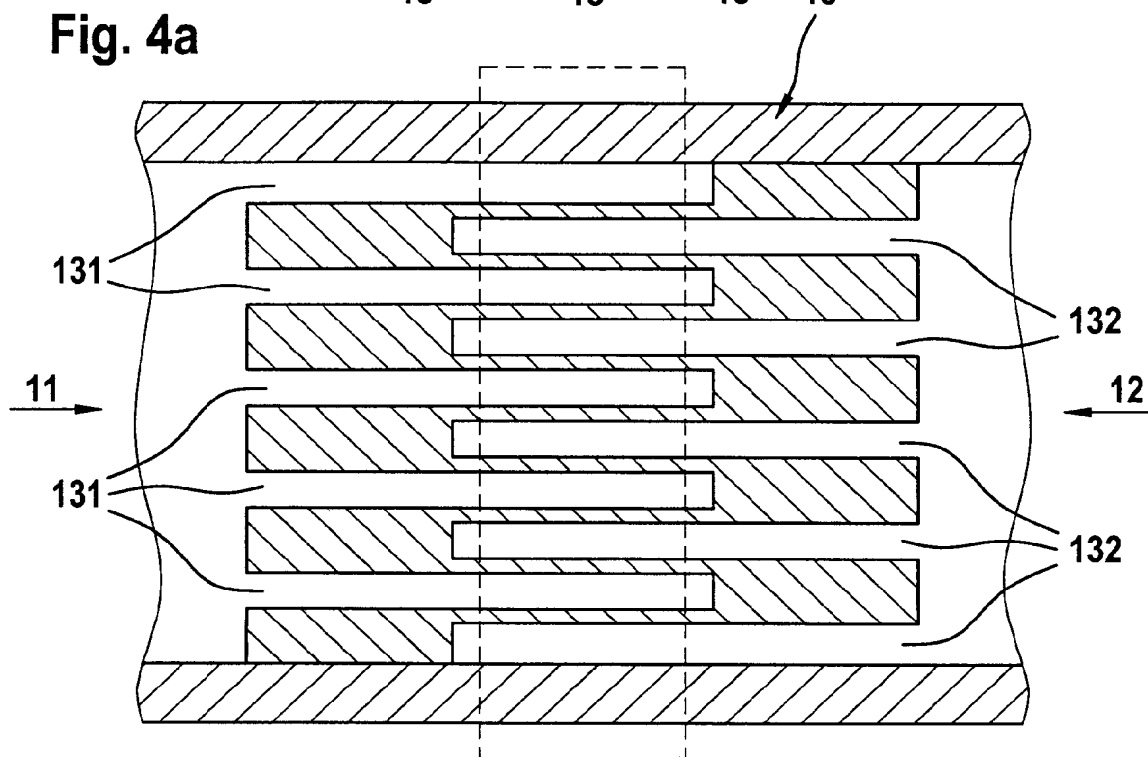
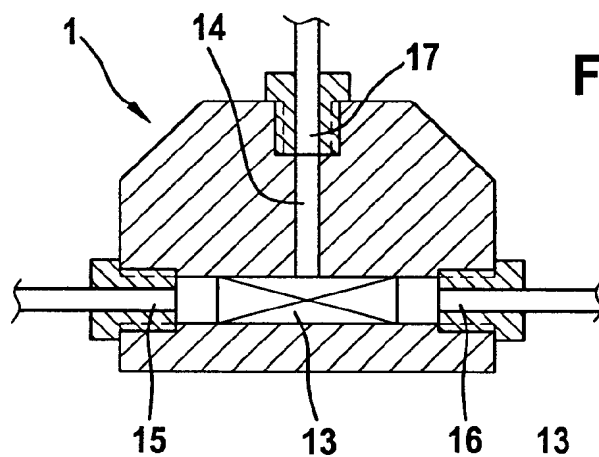
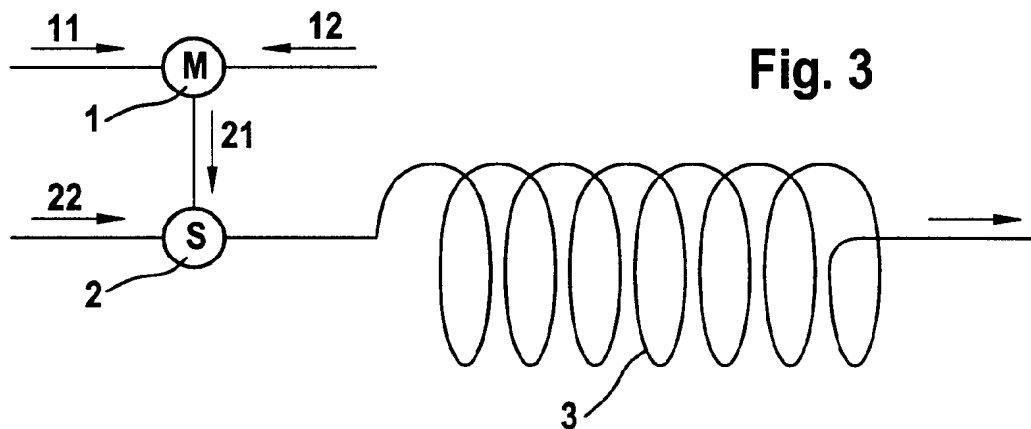
---

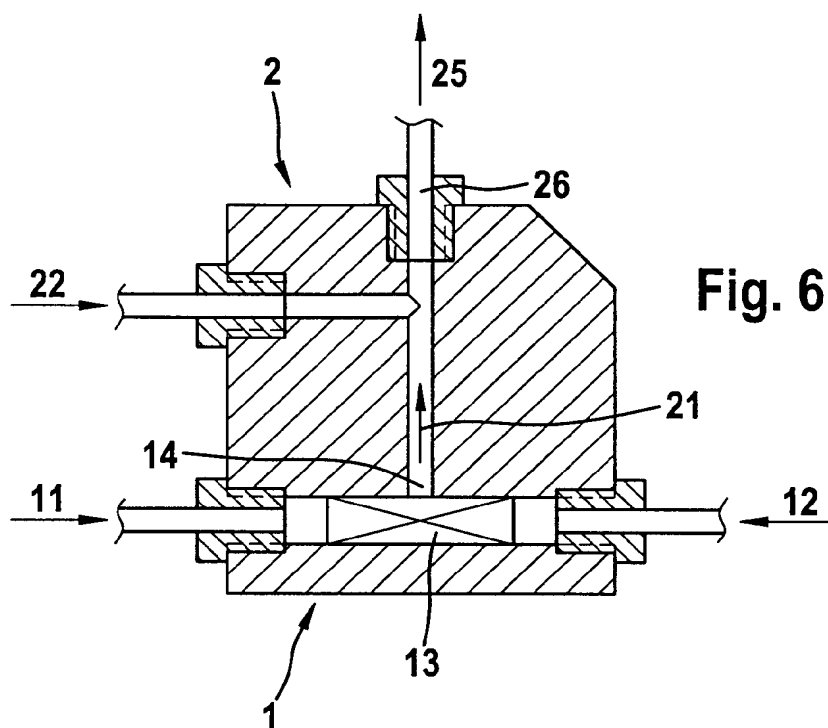
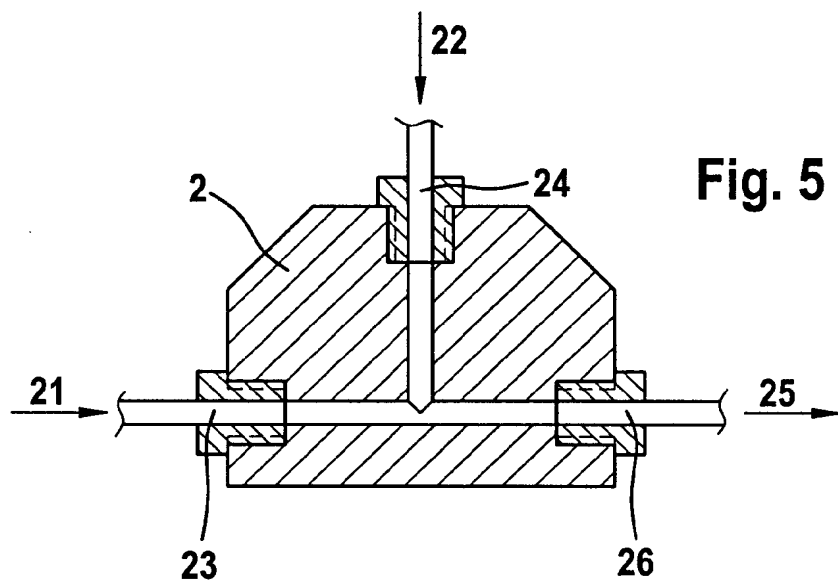
Hierzu 5 Seite(n) Zeichnungen

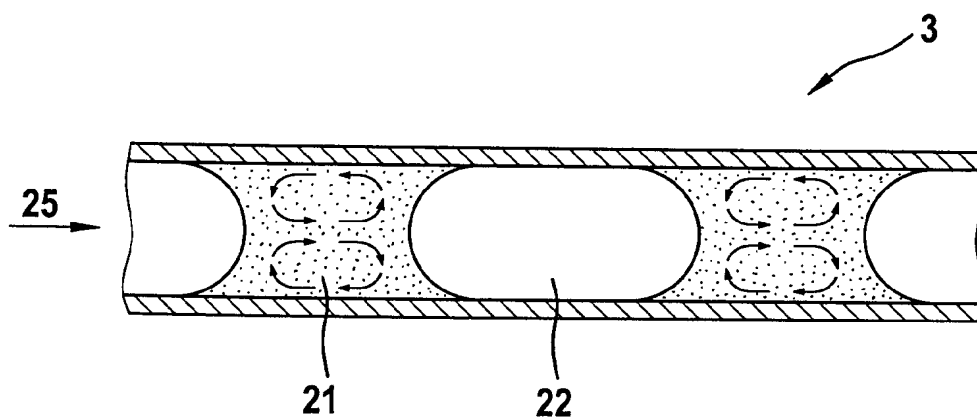
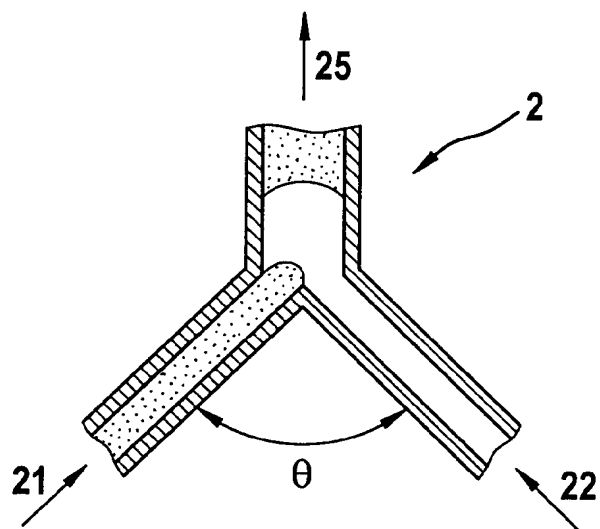
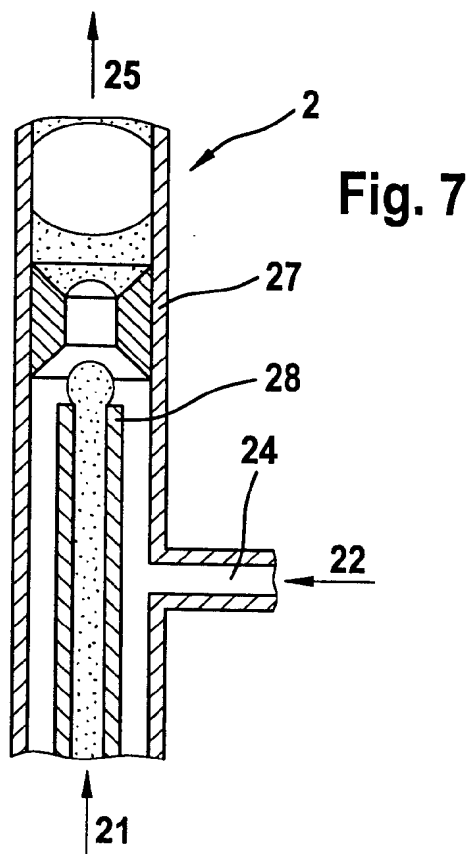
---

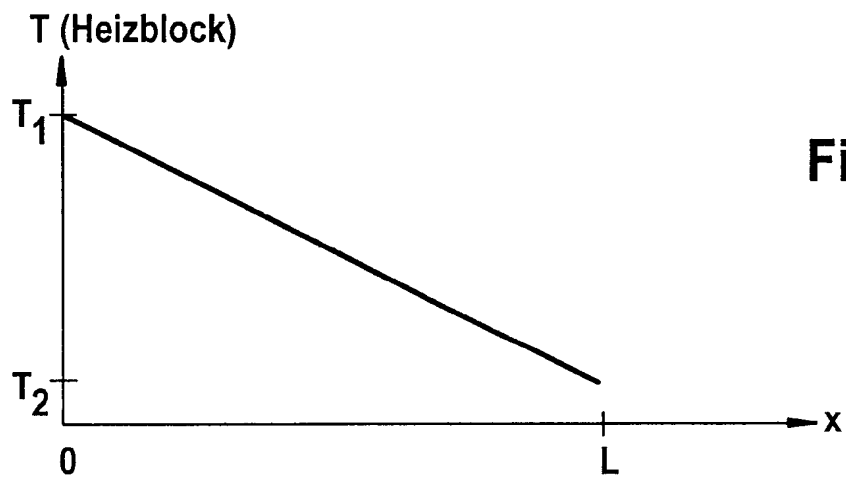
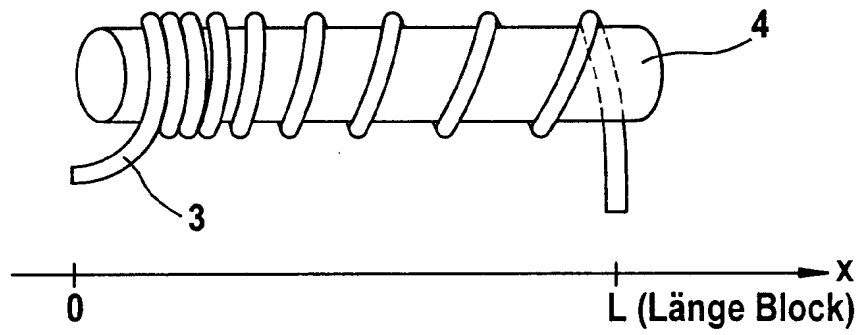


**Fig. 2**

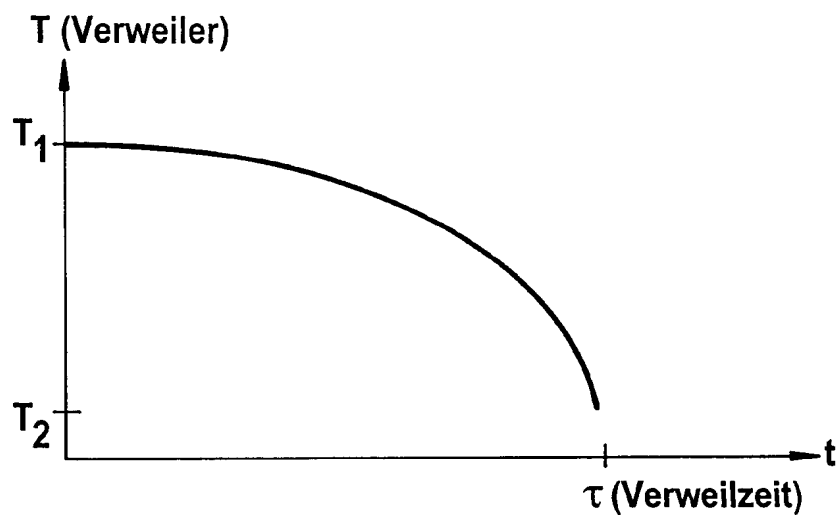








**Fig. 10**





US 20030015194A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**  
Schiewe et al.(10) **Pub. No.: US 2003/0015194 A1**(43) **Pub. Date: Jan. 23, 2003**(54) **PROCESS AND APPARATUS FOR  
PRODUCING INHALABLE MEDICAMENTS**(76) Inventors: **Joerg Schiewe**, Mainz (DE); **Bernd  
Zierenberg**, Bingen (DE)

Correspondence Address:

**BOEHRINGER INGELHEIM CORPORATION**  
**900 RIDGEBURY ROAD**  
**P. O. BOX 368**  
**RIDGEFIELD, CT 06877 (US)**(21) Appl. No.: **10/125,044**(22) Filed: **Apr. 18, 2002**(30) **Foreign Application Priority Data**

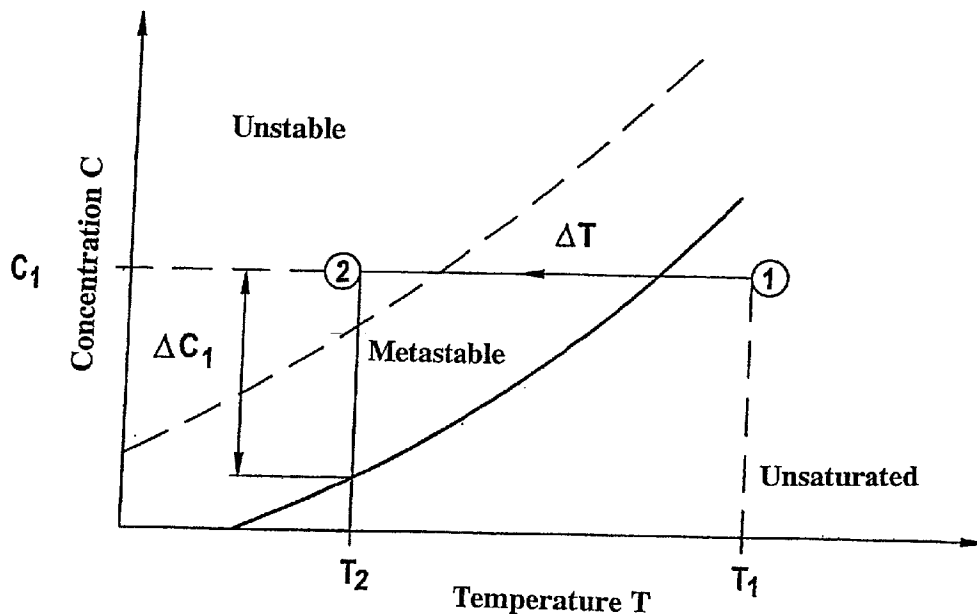
Apr. 21, 2001 (DE)..... 101 19 718.7

**Publication Classification**(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>** ..... **A61M 15/00**; B05D 7/14;  
B65D 83/06(52) **U.S. Cl.** ..... **128/203.15**; 128/203.12; 128/200.14(57) **ABSTRACT**

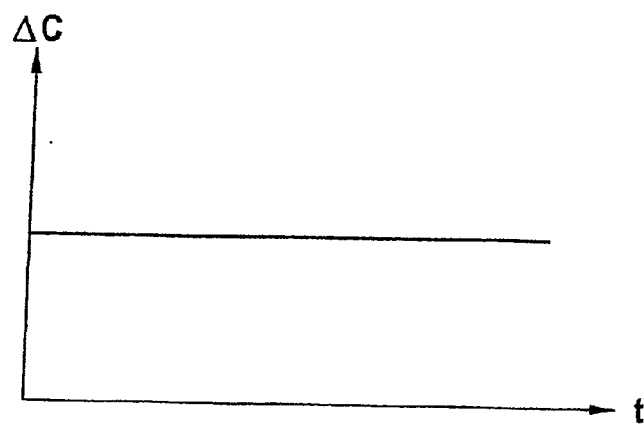
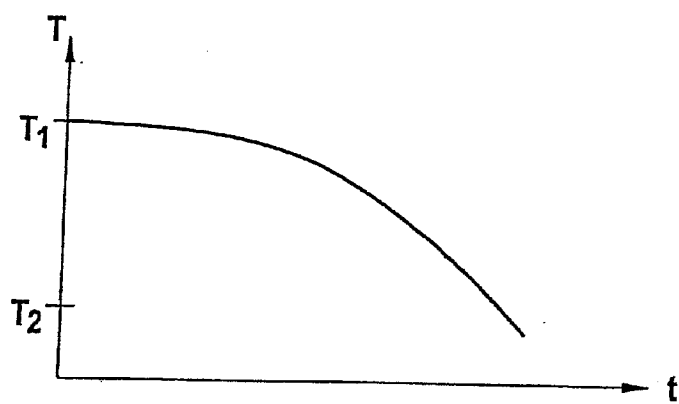
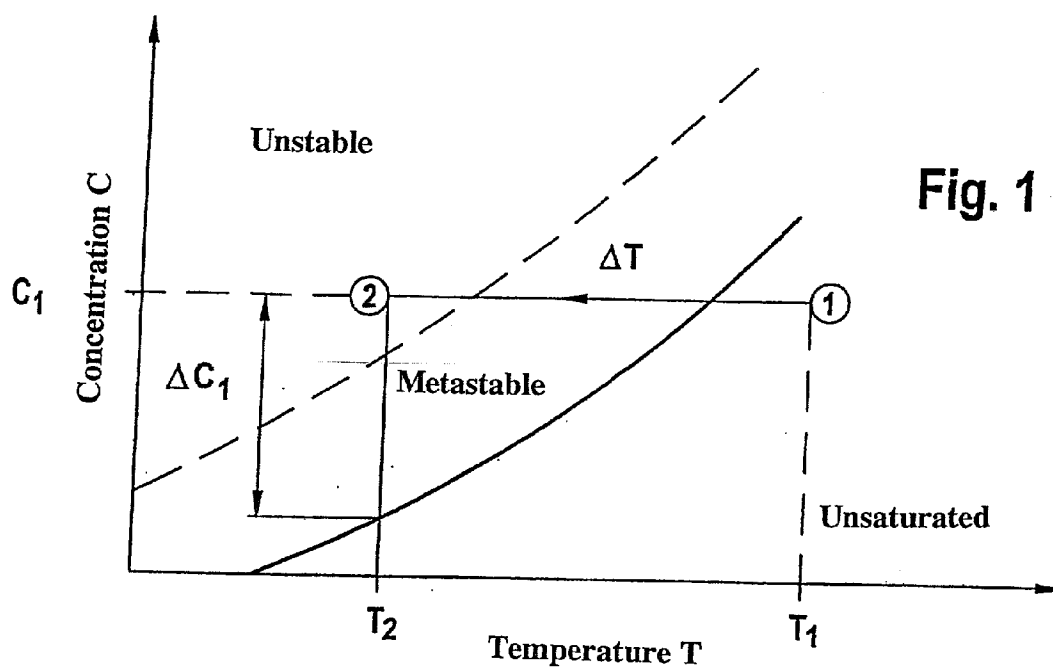
A method for crystallizing a substance, especially an inhalable medicament, comprising the following steps:

- (a) dissolving said substance in a solvent, to produce a solution of said substance,
- (b) producing a segmented stream which consists of alternating segments of said solution of the substance and of a transport medium,
- (c) introducing said segmented stream into the first end of a retention stretch, which retention stretch has a first end and a second end, so that said segmented stream passes from said first end to said second end of said retention stretch, and exists from the second end of the retention stretch,
- (d) cooling the retention stretch, to thereby bring about crystallization of the substance in the segments of solution, in the segmented stream, as said segmented stream passes through the retention stretch, and
- (e) separating the crystals of material from the segmented stream as it exits from the second end of the retention stretch.

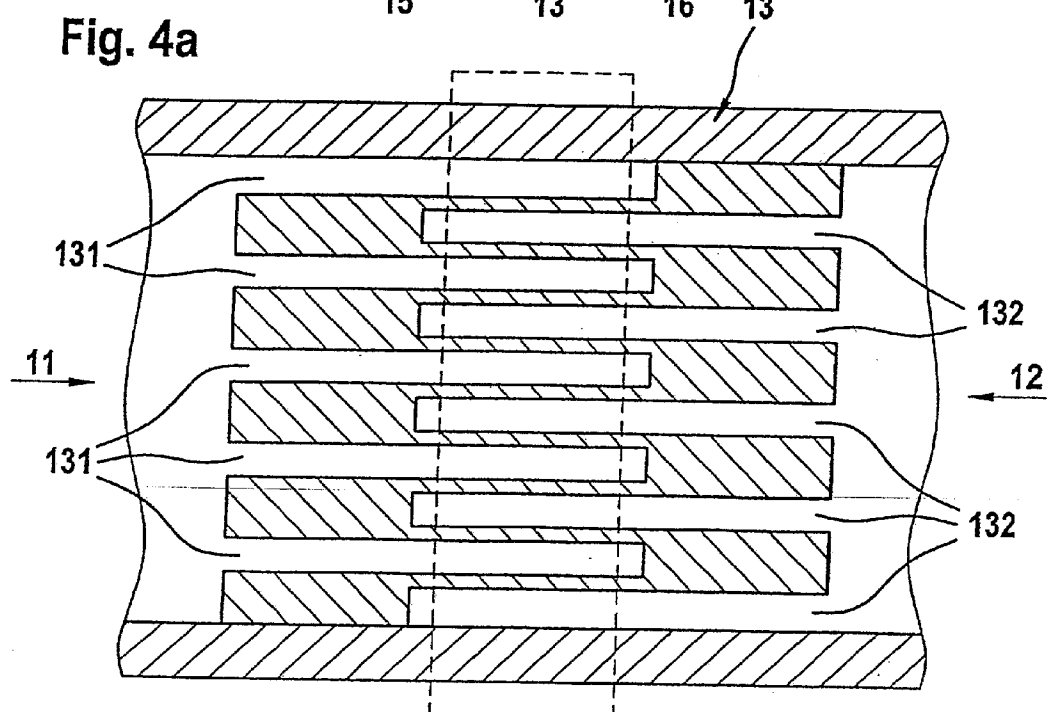
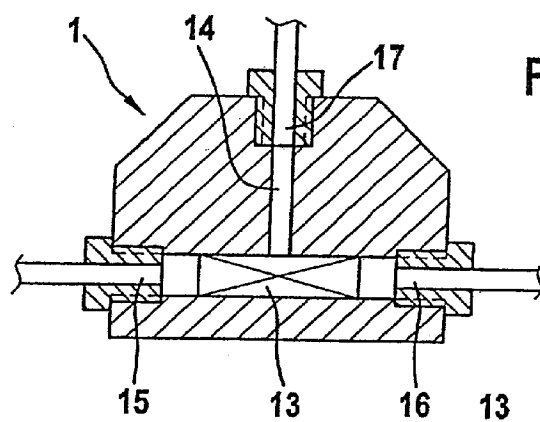
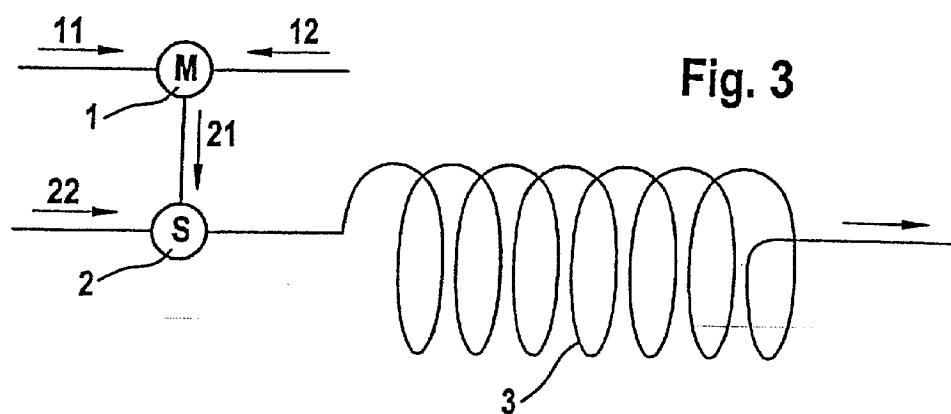
Also disclosed is an apparatus for carrying out the method.

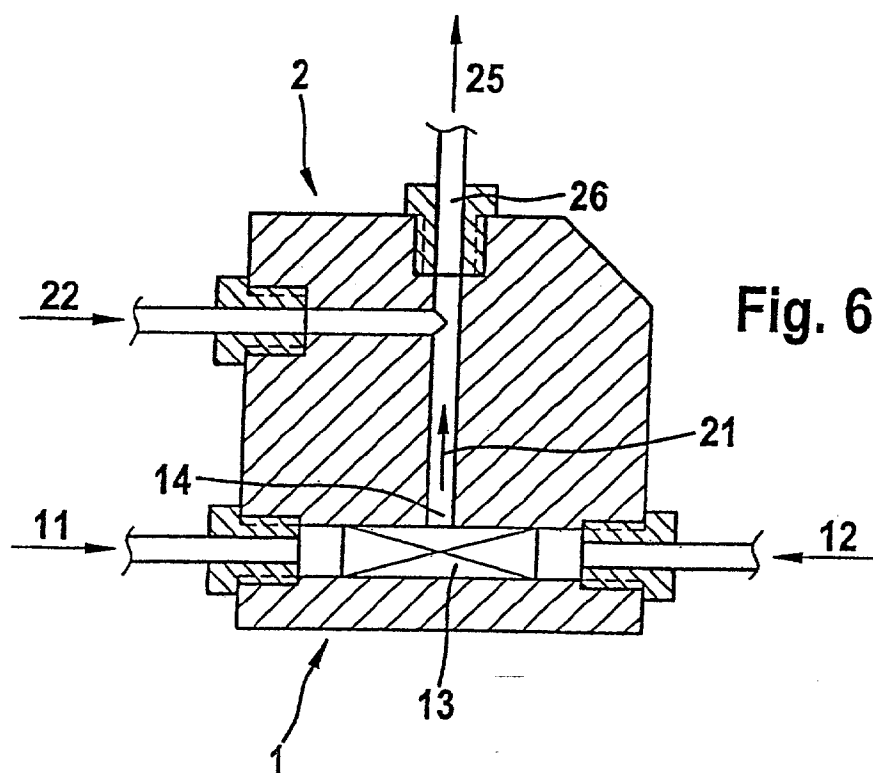
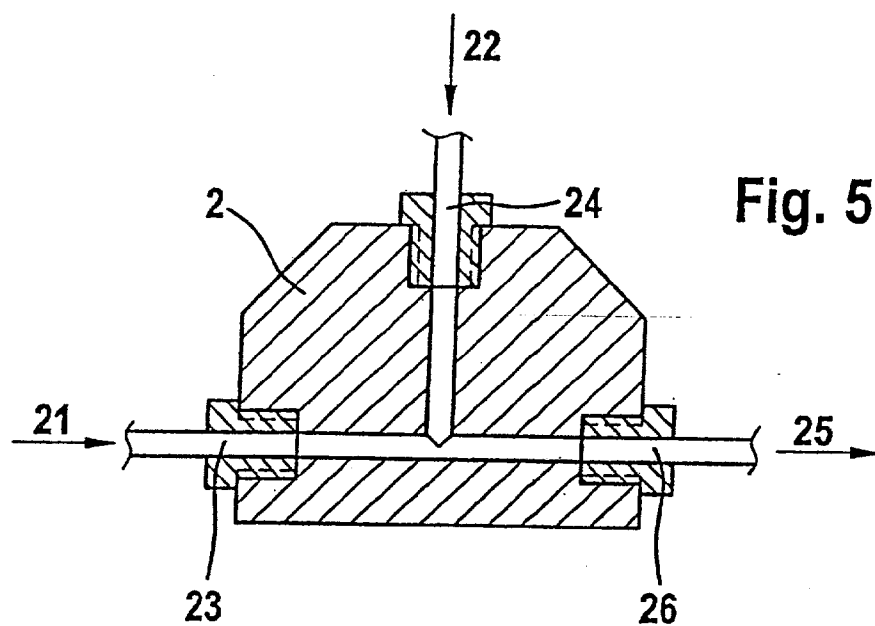


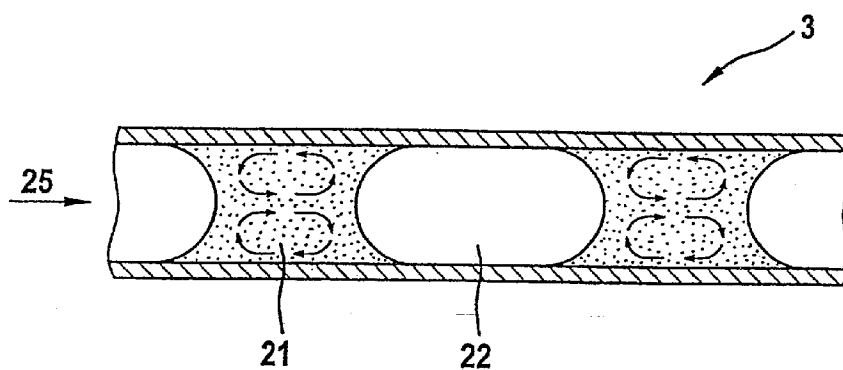
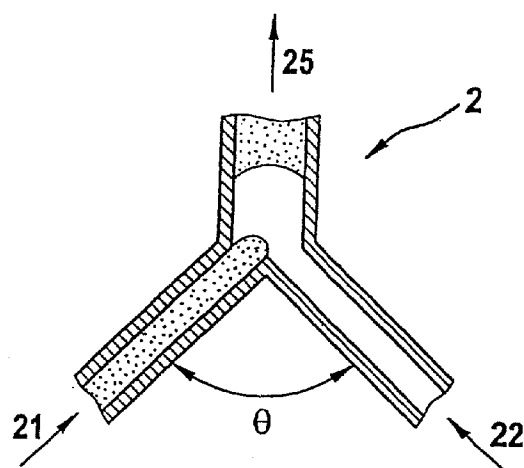
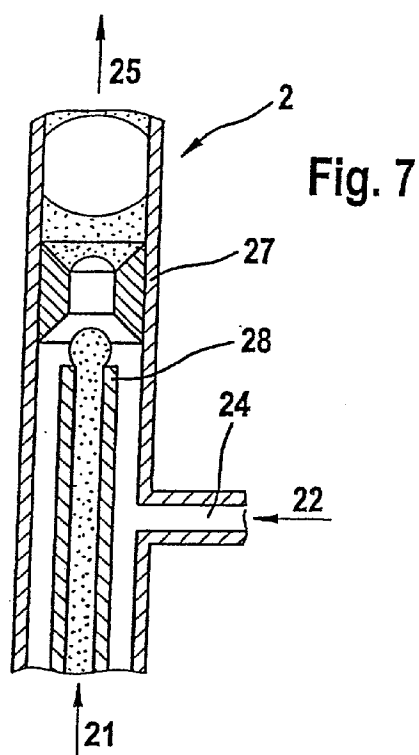




**Fig. 2**







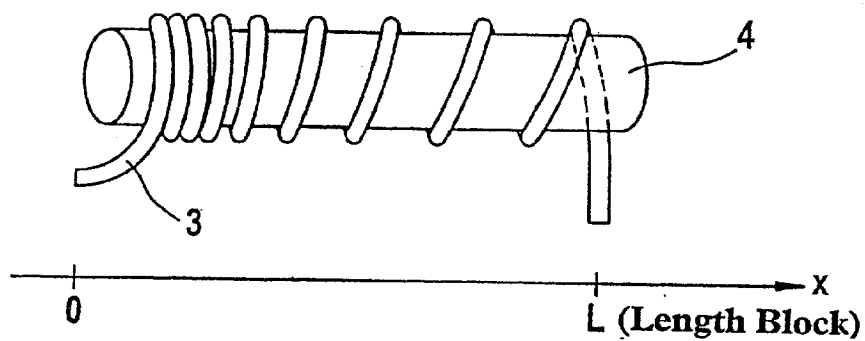
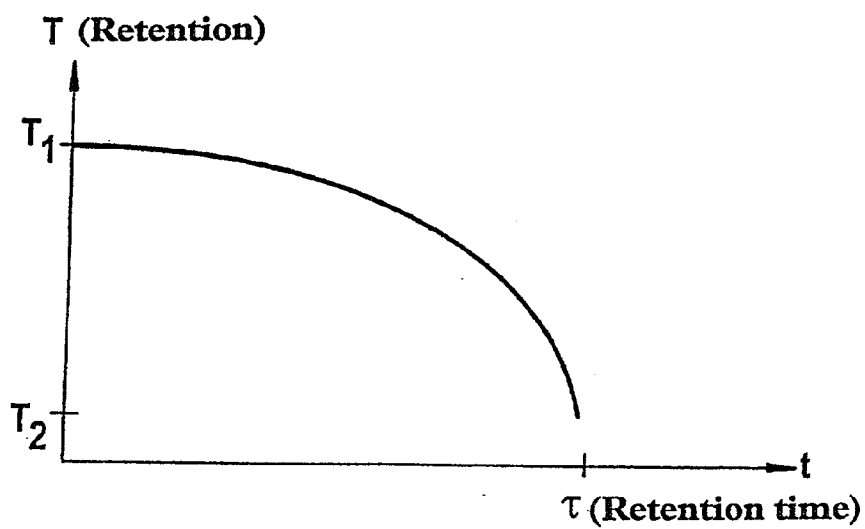


Fig. 10



## PROCESS AND APPARATUS FOR PRODUCING INHALABLE MEDICAMENTS

### BACKGROUND OF THE INVENTION

#### [0001] 1. Technical Field

[0002] The invention relates to a process for the continuous production of inhalable medicaments and to an apparatus for carrying out the process.

#### [0003] 2. Background Information

[0004] Within the framework of the invention, the term "medicament" refers to the active component of a medicament which is commonly also referred to as the psychopharmacological agent or active ingredient.

[0005] Inhalatives require a certain form of the medicament. For example, micronised medicaments or active ingredients generally come in solid form. In order to guarantee the inhalability of the medicament, high requirements are placed on the particle size, the particle size distribution, the morphology, the stability and the flow performance.

[0006] In general, the entire administered dose of the medicament does not reach the lungs, rather only a part of this does. The particle size has a substantial influence on the proportion of the medicament which actually reaches the lungs. For this reason, particles are preferred which have a diameter of less than 20  $\mu\text{m}$ , preferably less than 5  $\mu\text{m}$  and greater than 0.3  $\mu\text{m}$ . The diameter of the particle should be within the given window and furthermore should have the narrowest possible size distribution. Larger particles are separated off during respiration in the upper airways whilst smaller particles are not deposited in the lungs and these leave again when exhaling.

[0007] Within the framework of the present invention, particle diameter means the aerodynamic particle diameter wherein this is defined as the equivalent diameter of a ball of density 1  $\text{g/cm}^3$  which has the same sedimentation speed in air as the examined particle.

[0008] Furthermore, high requirements are placed on the physical stability of the micronised medicament particles. Particles should preferably exist in stable crystalline form with environmental conditions, to prevent agglomeration by phase transition. The stability of the medicament particles thus has indirect influence on the actual quantity of medicaments which reaches the lungs. For this reason, high requirements are placed on the stability of the medicament in order to guarantee consistent quality, especially a particle size or size distribution of the medicament which is constant over time. This quality feature is indispensable in the field of pharmacy and in the use of medicaments because the effect of the medicament depends on the dose which reaches the lungs and thus, as described above, on the particle size and its size distribution.

[0009] The same applies for morphology of the micronised particles since the nature of the particle surface has a direct influence on the inclination of the particle towards agglomeration and thus indirect influence on the particle size itself or the durability of the medicament.

[0010] Adjuvants can be added to the micronised medicament, allowing the physico-chemical characteristics of a medicament to be set, wherein these influence the quality of

determining parameters such as bio-availability, effectiveness and durability in a desired manner.

[0011] Apart from the particle size and the size distribution of the micronised medicament, the type, particle size and quantity ratio of the added adjuvant can decisively influence the medicament dose which reaches the lungs.

[0012] Conventional processes for producing inhalable medicaments are generally two-stage, when considered from a roughly-structured viewpoint, wherein in a first stage, the medicament is produced in a solid, generally crystalline form which is transformed into micronised particles in a second stage within the framework of a comminution process. Accordingly to the prior art, milling processes can be used for the comminution process, wherein in particular air-jet milling has attained great significance since it is economical, can be used for a multitude of substances and allows simple separation of the desired particle fractions by means of a downstream cyclone separator.

[0013] The disadvantage with the air-jet milling used according to the prior art is that the solid material particles are principally subjected to a considerable force effect during the milling process. This force effect induces considerable local heating and moreover leads to the formation of amorphous portions. As a result of the local heating, air-jet milling or milling as a comminution process in general is not suitable for low-melting, thermally unstable or denaturisable materials.

[0014] Furthermore, when storing jet-milled medicaments, agglomeration is often observed since the amorphous portions resulting from the milling process re-crystallise.

### BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0015] On this basis, the object of the present invention is to provide a process for the continuous production of inhalable medicaments where it is ensured that the aforementioned requirements of medicaments are maintained, and furthermore the disadvantages of the process used according to the prior art are avoided.

[0016] Furthermore, a partial object of the present invention is to provide an apparatus for carrying out the process according to the invention.

[0017] A further partial object of the present invention is to provide a medicament which fulfils the requirements of inhalable medicaments, especially the requirements of particle size, particle distribution, morphology and stability.

### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0018] FIG. 1 is a diagram depicting the concentration vs. temperature of a solution entering the retention stretch of the apparatus according to the invention.

[0019] FIG. 2 depicts the temperature control  $T(t)$  of an embodiment of the process according to the invention for setting a constant oversaturation  $\Delta C(t)$ .

[0020] FIG. 3 is a schematic embodiment of a micro-reactor for implementing the process of the invention.

[0021] FIG. 4 depicts a micro-mixer of the micro-reactor according to a first embodiment of the apparatus according to the invention, in cross-section.

[0022] FIG. 4a is an enlargement of the structures of the channels of the micro-mixer shown in FIG. 4.

[0023] FIG. 5 depicts a segmenter of the micro-reactor according to a first embodiment, in cross-section.

[0024] FIG. 6 depicts a micro-mixer of the micro-reactor according to a second embodiment with integrated segmenter, in cross-section.

[0025] FIG. 7 depicts a segmenter of the micro-reactor according to a third embodiment, in cross-section.

[0026] FIG. 8 depicts a segmenter of the micro-reactor according to a fourth embodiment, in cross-section.

[0027] FIG. 9 depicts the retention stretch of an embodiment of a micro-reactor, in cross-section, with the two-phase flow guided in the retention stretch.

[0028] FIG. 10 depicts a retention stretch of an embodiment of a micro-reactor with the temperature courses over the length of the retention stretch and over time.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0029] The object, based on the process, is solved by a continuous process for the production of inhalable medicaments which has the following procedural steps:

[0030] use of a medicament solution,

[0031] segmenting the solution by means of a segmenter and a transport medium,

[0032] induction and guidance of the crystallisation process in a retention stretch by subjecting it to a defined temperature wherein the seed formation process is first induced by means of a rapid temperature reduction in such a way that the solution adopts an oversaturated, meta-stable or unstable state with regard to the temperature  $T$  and the concentration  $C$  of the material dissolved therein, and following this crystal growth is influenced by intentional cooling, and

[0033] separating off the crystal particles from the remaining phases in a separator after passing through the retention stretch.

[0034] In accordance with the invention, a medicament solution is used as a starting point. Existing medicament solutions can be used, for example a solution which precipitates during the production of the medicament.

[0035] This solution is then supplied to a segmenter and is segmented with a transport medium. The transport medium is a second fluid which is immiscible with the solution and with the help of which the solution is divided into the form of separate segments in such a way that the separate segments, which are preferably of the same volume, are inserted into a carrier stream comprising the transport medium. The transport medium can be gaseous or fluid, wherein it has proven to be the case in the tests that air saturated with solvent vapour of the solvent is especially suitable as a transport medium. The two streams which are supplied to the segmenter, i.e. the solution on the one hand and the transport medium on the other hand, leave the segmenter as a segmented, preferably uniformly segmented, two-phase stream.

[0036] The dimensions of the segmenter channels of the segmenter which is preferably to be used for the process of the invention lie in the range of 0.1 mm to 5 mm, preferably between 0.2 and 1 mm. Hence these are therefore smallest structures.

[0037] Furthermore, the segmenter can be constructively shaped so that its temperature can be easily controlled, that is, it can be easily heated/cooled and great cooling rates—temperature difference per time unit—can be attained. This is supported by the formation of smallest structures.

[0038] Furthermore, the flow rate of the solution and transport medium can be varied within wide boundaries, whereupon it is possible to directly influence the formation and thus the shape of the segmented two-phase flow. This can preferably be set so that approximately equivalently-sized fluid segments with a length of two to three times the channel diameter can be produced.

[0039] After segmentation, the segmented two-phase flow is supplied to a retention stretch. The retention stretch serves for actual production of the inhalable medicament or the particles which are to be produced with the aforementioned characteristics with regard to particle size, size distribution of the particles, morphology and stability.

[0040] When the two-phase flow enters the retention stretch, in a first step the seed formation process is induced by a sharp reduction in temperature. We refer to FIG. 1, which shows the concentration/temperature diagram of the solution, for further explanation of the processes which take place in the retention stretch. Two curves are drawn in the quadrant between the y axis (concentration) and the x axis (temperature) one of which is solid and one which is dotted, and through which three different areas are formed.

[0041] The first area is on the right of the solid line, is therefore limited by this on the left, and represents the area of the unsaturated solution in which neither a seed formation process or crystal growth takes place. Crystal growth, which always requires the prior formation of a seed, basically only takes place in an oversaturated solution since already-formed crystals principally return into solution, at least in part, when crossing the saturation line (solid line).

[0042] The area of the oversaturated solution on the left of the solid line can again be divided into two areas wherein the area between the two lines forms the meta-stable zone in which crystal growth but no seed formation process takes place. The third area to the left of the dotted line is the unstable zone in which as the only one of the three areas, a spontaneous seed formation process can take place.

[0043] The two-phase flow, or the segments of the solution contained therein, have a concentration  $C_1$  when entering the retention stretch, wherein the solution is transferred from a state 1 into a state 2 by means of a sudden reduction in temperature. State 1 can be an unsaturated state or a state which lies in the meta-stable zone, that is, an oversaturated solution can already exist in state 1. In the case of a lack of seeds, it is important for the invention that the state 2 is in the unstable zone, which can be realised according to the invention by a corresponding rapid temperature change. The seed formation process is introduced by transferring the solution into the unstable state and the subsequent crystallisation process is influenced by readjustment of the temperature i.e. by intentional cooling.

[0044] If a seed formation process is not required since enough crystallisation seeds are already present, the process can also be carried out when state 2 is in the meta-stable zone.

[0045] Targeted influence of crystal growth is only possible by means of the described measures. In accordance with the invention, this contributes substantially to the solution of the object. Very small particles with small diameter in the range of a few micrometres can be obtained in the unstable zone, that is, at very high oversaturation, since a great number of seeds are formed very rapidly, and hardly grow.

[0046] For this reason it is necessary to configure the structure of the retention stretch for the process according to the invention in such a way that the temperature can easily be controlled so that it can easily be heated/cooled and that great cooling rates—temperature difference per time unit—can be attained. Hence structures in the range of a few millimetres or micrometres are also suitable in the retention stretch.

[0047] In the case of crystallisation according to the prior art, the described manner of proceeding with the sudden shift in status variables is avoided since temperature oscillations are caused in the solution due to crystallisation heat being released in a short period of time, which leads to undefined growth conditions. In contrast to this, with the process of the invention it is possible to exactly control the temperature in the solution at any time by using apparatus with dimensions in the millimetre or micrometre range.

[0048] Hence the retention stretch used for the process of the invention has small structures, as already mentioned, wherein the greatest possible surface/volume ratio is desired. For example, the retention stretch is a tube, pipe or channel-shaped retention stretch with a diameter in the range from 0.5 to 10 mm, preferably from 1 mm to 2 mm, wherein according to the length of the retention stretch, which can have dimensions of between 10 cm to 200 m, preferably between 1 m to 25 m, retention times in the range of a few seconds up to several hours can be realised.

[0049] The small diameter of the retention stretch, or the great surface/volume ratio, implies a small quantity of solution guided in the retention stretch, which can only store a small amount of heat. For this reason and as a result of the surface/volume ratio, the solution disposed in the retention stretch can be subjected to a defined temperature from outside in a very short time, whereupon a rapid temperature guide is rendered possible. Also due to the small dimensions, only very small temperature gradients are observed in the solution and hence one can assume an extensively homogeneous temperature distribution. This is to be stressed since it is important for the effectiveness of the crystallisation that local conditions in the retention stream do not vary and that the desired parameters are set in the entire solution volume.

[0050] Contrary to the process used in the prior art, with the process of the invention temperature oscillations do not occur since the temperature in the solution can be set rapidly and in a targeted manner from outside, and since the seed formation process and the crystal growth can be exactly controlled. If the solution was transferred from state 1 to state 2 when using conventional crystallisers corresponding to FIG. 1, in such a way that a high oversaturation occurs,

this would cause temperature oscillation which could not be influenced since the seed formation process which takes place in state 2 and the considerable crystallisation heat which results with a high quantity of seeds would shift the state towards higher temperatures, and counter-controlling in the form of cooling would lead to periodic temperature oscillation as a result of the constructive dimensions of conventional crystallisers.

[0051] After passing through the retention stretch, the product mixture is supplied to a separator in which the created crystal particles are separated from the remaining phases, so that at the end of the production process, the medicament with the desired characteristics is present after passing through the separator.

[0052] Processes are advantageous wherein the medicament solution is prepared by dissolving the solid medicament in a solvent to form such a medicament solution.

[0053] Here, the solid medicament is dissolved in a solvent in which it completely dissolves at a given temperature in order to form a medicament solution.

[0054] Processes are advantageous wherein

[0055] segmentation of the solution takes place by means of a segmenter and a transport medium with the formation of plug-flow conditions.

[0056] An important advantage of this embodiment is that the two-phase flow which exits the segmenter into the tubular retention stretch and which then passes through the retention stretch, does not form a parabolic speed profile (Hagen-Poiseuille law), but rather a rectangular profile formed over time is selected. This differentiates the process of the invention from the processes which occur in conventional crystallisers, wherein a parabolic profile is selected so that the speed in the marginal areas of the pipe is reduced and ultimately becomes zero on the wall.

[0057] As a result of this parabolic speed profile, deposits are left on the interior wall of the pipe in conventional crystallisers, especially further-growing crystals, wherein the crystallisers ultimately become blocked or set.

[0058] With regard to the plug-flow conditions, we refer to FIG. 9 in which the flows or flow directions present in the volume segments are illustrated. The flow processes in the segments support the homogenisation of the solution and counteract the formation of concentration differences in the interior and on the walls. Furthermore, blockage by means of crystalline deposits on the interior walls of the retention stretch are avoided.

[0059] Embodiments of the invention are advantageous which are characterised in that

[0060] the medicament solution is blended into a homogeneous precipitation solution in a mixer with a precipitation agent and this precipitation solution passes through the further process.

[0061] The precipitation agent is mixed in with the medicament solution in order to reduce the solubility of the medicament in the mixture at a given temperature so that solid particles are formed. Here, this medicament solution is mixed with a precipitating agent in a mixer, in a process step upstream of the segmenter, to produce the most homogeneous precipitation solution possible.



[0062] To this end, micro-mixers are especially well suited since mass and heat transport processes take place rapidly and efficiently in them. In the framework of the present invention, micro-mixers mean a structure which has dimensions in the range of 10  $\mu\text{m}$  to 1 mm, preferably between 25  $\mu\text{m}$  to 200  $\mu\text{m}$ .

[0063] For production of micronised and inhalable medicaments, a mixture of the medicament solution and the precipitation agent into a precipitation solution of the highest possible homogeneity is necessary. A micro-mixer with its filigree structures is especially suitable for this purpose. When using this, the two fluids, on the one hand the medicament solution and on the other hand the precipitation agent, are separated into individual streams by means of a micro-structure after entering the mixer. The individual streams are, for example, lamellar and are layered with the help of channels disposed in the micro-structure in such a way that a system of thin fluid lamellae results wherein alternately, a fluid lamella of the medicament solution is adjacent to a fluid lamella of the precipitation agent. Here, the lamella density in the micro-mixer is 10 to 1000, preferably 20 to 500 per cm. The fluid system, which is layered in this way and which comprises a multitude of lamellae, is supplied to a mixing chamber in which mixing takes place by diffusion. Mixing according to the principle of diffusion can only take place in acceptably-short times if the structures of the mixer, and hence the lamella thickness of the individual streams, are small enough (preferably 10-200  $\mu\text{m}$ ).

[0064] The thickness of the fluid lamellae determines, in a decisive manner, the time which is required for compensating for concentration differences by diffusive mixing. If the lamella thickness is in the range of a few tens of micrometres, complete mixing and thus a homogeneity of the precipitation solution can be realised in the entire mixed volume in a time of less than 1 second.

[0065] The micro-mixer is preferably configured so that it can easily be heated and/or cooled. Throughflow speed and temperature in the micro-mixer are selected with regard to the seed formation process so that seed formation does not take place in the mixer.

[0066] At this point it should be stated that a multitude of devices can be used for heating and cooling the individual described construction elements of the micro-reactor. These are in particular wire resistance heaters, electrical heating foils, Peltier elements and heating and/or cooling devices which operate with a temperature-control fluid such as for example water, oil, air, nitrogen or similar. Alternatively, infra-red radiation and microwave heating can be used.

[0067] Also advantageous are embodiments of the micro-reactor wherein on the basis of an etched plate which has an electrical heater, a micro-reactor is implemented in this plate.

[0068] Embodiments of the process are advantageous wherein sub-micrometre-sized solid particles are added to form seeds in the segmenter, wherein it is preferred that

[0069] when using air as a transport medium, the addition of the sub-micrometre-sized solid particles preferably take place by the addition of an adjuvant or the medicament as a powder aerosol in the air stream, and

[0070] when using a fluid transport medium, sub-micrometre-sized solid particles are added to the transport medium in the form of adjuvant or medicament particles, or

[0071] when using a fluid transport medium, sub-micrometre-sized solid particles are added to the transport medium in the form of adjuvant colloids.

[0072] The crystallisation process can be better controlled by the addition of sub-micrometre-sized solid particles. The working range can be expanded even into the meta-stable range (in the case of lower oversaturation conditions) by the addition of crystal seeds. With the three aforementioned variants for adding the solid particles, the solid particles which serve as crystallisation seeds are added to the segmented solution from outside, i.e. by the transport medium, in the case of the two-phase flow created in the segmenter.

[0073] Embodiments of the process are advantageous wherein sub-micrometre-sized solid particles are added in the mixer for seed formation, wherein it is preferred that the addition of the sub-micrometre-sized solid particles takes place by using a precipitation agent which contains colloid particles.

[0074] Embodiments of the process are advantageous wherein the temperature control in the retention stretch takes place in such a way that a substantially constant oversaturation  $\Delta C_1$  occurs in the solution. This contributes to solving the object of the invention, namely the formation of very small particles or crystals of small diameter. FIG. 2 shows how the temperature  $T(t)$  is to be controlled in order to attain constant oversaturation over time, in the case of a parabolic course of concentration (FIG. 1) and assuming diffusion-controlled crystal growth (also FIG. 2).

[0075] The partial object relating to the apparatus is solved by a micro-reactor with micro-mixer, a segmenter and a retention stretch, wherein

[0076] the dimensions of the micro-mixer for separating the added fluids, which are to be mixed, lie in the range of 10  $\mu\text{m}$  to 1 mm, preferably between 25  $\mu\text{m}$  to 200  $\mu\text{m}$ ,

[0077] the dimensions of the channels of the segmenter lie in the range from 0.1 mm to 5 mm, preferably in the range between 0.2 mm and 5 mm, and

[0078] the retention stretch is configured to be tube-, pipe- or channel-shaped with diameters of its channels in the range from 0.5 to 10 mm, preferably 1 mm to 2 mm, and with the length of between 10 cm and 200 m, preferably 1 m and 25 m.

[0079] It can be necessary to use a plurality of micro-reactors for the production of corresponding quantities of the inhalable medicament. Here, for example, 10 to 100 of such micro-reactors are combined into an array, wherein these are operated independently of one another or dependent on one another in parallel. Production quantities of 0.5 to 2 kg per day can be realised with such batteries.

[0080] Within such a battery there is a possibility for using only one heating or cooling apparatus which heats or cools all functionally-similar individual devices.

[0081] As a result of its micro-structures, the micro-reactor itself does not necessarily have to have small dimensions. The micro-reactor can rather be a technical apparatus in which the functional micro-structures of the type described are implemented.

[0082] The partial object of the present invention relating to the preparation of an inhalable medicament which fulfils the requirements of an inhalable medicament is solved by a medicament with an aerodynamic diameter of less than 20  $\mu\text{m}$ , preferably less than 5  $\mu\text{m}$  and greater than 0.3  $\mu\text{m}$ , which is characterised in that it is produced according to the process of the invention.

[0083] The invention is explained in greater detail with reference to various embodiment examples according to the drawings, which have already been briefly described above.

[0084] The following table provides a key to the various reference numbers used in the drawings.

Reference Number	Description
1	Micro-mixer
2	Segmenter
3	Retention stretch
4	Aluminium profile
11	Medicament solution
12	Precipitation agent
13	Micro-structure
14	Mixing chamber
15	Inlet opening
16	Inlet opening
17	Outlet opening
21	Precipitation solution
22	Transport medium
23	Inlet opening
24	Inlet opening
25	Two-phase flow
26	Outlet opening
27	Large pipe
28	Small pipe
131	Supply channels
132	Supply channels

[0085] FIGS. 1 and 2 have already been explained in detail above. The following is a detailed explanation of the remaining drawings.

[0086] FIG. 3 schematically shows the structure of a micro-reactor for implementing a first ant of the process. The micro-reactor comprises a micro-mixer 1, a segmenter 2 and a retention stretch 3. Here, the medicament solution 11 is first mixed with a precipitation agent 12 in the micro-mixer 1 to form the most homogeneous precipitation solution 21 possible. This precipitation solution 21 is supplied to the segmenter 2 and is segmented with the help of a transport medium 22. The two-phase flow which is present after passing through the segmenter is supplied to the retention stretch 3 in which crystallisation takes place.

[0087] FIG. 4 shows the principle structure of a micro-mixer 1 with the entrance openings 15 and 16 for supply of the medicament solution 11 on the one hand the precipitation agent 12 on the other hand, and the outlet 17 through which the precipitation solution 21 created in the micro-mixer 1 leaves the micro-mixer. The microstructure 13, via which the arriving fluid streams 11 and 12 are divided into individual streams is disposed between the entrance openings 15

and 16. The actual mixing chamber 14 is disposed above this microstructure 13. Mixing into a homogenous solution by means of diffusion takes place in this mixing chamber 14.

[0088] FIG. 4a shows an enlargement of the microstructure 13 which lies between the entrance openings 15 and 16. The supply channels 131 and 132 for supplying the fluid streams to the mixing chamber 14 and for dividing the arriving fluid streams into partial streams are arranged in such a way that the partial streams which are separated by them form an alternating system of thin fluid lamellae, wherein in other words, fluid lamellae of the medicament solution 11 and fluid lamellae of the precipitation agent 12 are alternately layered.

[0089] FIG. 5 shows a schematic elevation of the structure of a segmenter 2 with the entrance openings 23 and 24 and the outlet opening 26. The precipitation solution 21 which is supplied to the segmenter 2 via the inlet opening 23 is segmented with the help of the transport medium 22 which is supplied through the inlet opening 24 and leaves the segmenter 2 as a two-phase flow 25.

[0090] FIG. 6 shows a second embodiment example of a micro-mixer 1 with an integrated segmenter 2. The fluid streams which enter the micro-mixer 1, the medicament solution 11 on the one hand and the precipitation agent 12 on the other hand pass through the micro-structure 13 of the micro-mixer 1 into the mixing chamber 14 and are supplied to segmenter 2 after mixing in the mixing chamber 14 as an extensively homogenous precipitation solution 21. The precipitation solution 21 is segmented in the segmenter 2 with a second fluid which is immiscible with the precipitation solution 21 which serves as a carrier medium 22, wherein the thus-created two-phase flow 25 leaves the segmenter 2 through the outlet opening 26.

[0091] FIG. 7 shows a segmenter 2 which comprises two pipes 27, 28 of which the smaller pipe 28 is disposed within the larger pipe 27 and coaxial thereto. Here, the precipitation solution 21 is fed into the large pipe 27 via the small pipe 28 and is segmented by the transport medium 22 which is supplied laterally through the inlet opening 24 so that a two-phase flow 25 leaves the segmenter 2 at the end of the large pipe 27.

[0092] FIG. 8 shows a further embodiment example of a segmenter 2 where the supply channels which supply the precipitation solution 21 on the one hand and the transport medium 22 on the other hand form an angle  $\Theta$  which can vary between 0 and 180° and which is 90° in the embodiment example shown in FIG. 8.

[0093] FIG. 9 shows a section of a tube-shaped retention stretch 3 in cross-section. The structure of the two-phase flow 25 supplied to the retention stretch 3 is shown. This comprises fluid volumes of precipitation solution 21, preferably of equal sizes, which are segmented with the help of the transport medium 22.

[0094] Also shown in FIG. 9 are the flow processes or the associated flow directions which occur during segmenting of the precipitation solution 21. The speeds which are determined over time give a uniform rectangular profile over the cross-section of the pipe of the retention stretch 3. It can be seen that no deposits can form on the interior walls of the pipe of the retention stretch 3 under the flow conditions prevailing in the fluid segment.

[0095] FIG. 10 shows an embodiment example of a retention stretch in perspective elevation wherein a tube-shaped retention stretch 3 is wound onto a cylindrical aluminium profile 4. The retention stretch 3 can be cooled or heated via the aluminium profile 4.

[0096] As already mentioned, it is an embodiment of the process to realise a substantially constant oversaturation  $\Delta C_1$  (see FIG. 2, below) in the solution in the retention stretch. This is attained with a temperature profile wherein the temperature gradient increases over time (see FIG. 2, top, and FIG. 10, bottom).

[0097] This temperature course  $T(t)$  is realised on the one hand by the pitch of the retention stretch 3 on the aluminium block 4 (see FIG. 10, top) and on the other hand by the temperature profile  $T(L)$  in the aluminium block 4 (see FIG. 10, centre), wherein in the present example the temperature in the aluminium block 4 decreases in a linear manner and the pitch of the retention stretch 3 wound on the aluminium block increases.

[0098] The pitch of the wound retention stretch and the temperature course  $T(L)$  in the aluminium block 4 are to be adapted to each individual case. They are dependent on the medicament used, the solution, the addition of solid particles as crystal seeds and the precipitation agent, if used.

[0099] In the following text, examples are listed for the active ingredients, the adjuvants, the solvent and the precipitation agent.

[0100] The following are used as medicaments or active ingredients:

[0101] as anticholinergics: ipratropiumbromide, tiotropiumbromide, tiotropiumbromide-monohydrate,

[0102] as betasympathomimetics: bambuterol, biolterol, carbuterol, formoterol, clenbuterol, fenoterol, hexoprenalin, procaterol, ibuterol, pirbuterol, tulobuterol, reproterol, salbutamol, sulfoneterol, terbutalin, orciprenalin, 1-(2-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino] ethanol, erythro-5'-hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol, 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol,

[0103] as antiallergics: disodiumchromeglicate, nedocromil, epinastin, and

[0104] as steroids: flunisolide, dexamethasone-21-isonicotinate, seratrodist, mycophenolate mofetil, pranlukast, zileuton, butixocort, budesonide, deflazacort, fluticasone, proedrol, mometasin furoate, tipredan, beclomethasone (or the 16,21-dipropionate), beclomethasone, Douglas, icomethasone enbutate, cyclometasone, cloprednol, fluocortin butyl, halometasone, deflazacort, alclometasone, cyclometasone, alisactide, prednicarbate, hydrocortisone-butyratepropionate, tixocortolpivalate, alclometasone-dipropionate, lotrisone, canesten-HC, deprodone, fluticasone-propionate, methylprednisolone-aceponate, halopredone-acetate, mometasone, mometasone-furoate, hydrocortisone-

aceponate, mometasone, ulobetasol-propionate, aminogluethimide, triamciolone, hydrocortisone, meprednisone, fluorometholone, dexamethasone, betamethasone, medrysone fluclorolone acetonide, fluocinolone acetonide, paramethasone-acetate, depredon propionate, aristocort-diacetate, fluocinonide, mazipredone, difluprednate, betamethasone valerate, dexamethasoneisonicotinate, beclomethasone-dipropionate, fluocortoloncapronate, formocortol, triamcinolon-hexacetonide, cloprednol, formebolone, clobetasone, endrisone, flunisolide, halcinonide, fluazacort, clobetasol, hydrocortisone-17-butyrate, diflorasone, fluocortin, amcinonide, netamethasone dipropionate, cortivazole, betamethasoneadamantoate, fludexane, trilostan, budesonide, clobetasone, demetex, trimacinolone benetonide, 9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.-alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadiene-17.beta.-carboxy acid methylester-17-propionate.

[0105] Other medicaments produced with the process according to the invention are montelukast and pramipexol.

[0106] As adjuvants for inhalatives, especially lactose, glucose, sucrose, mannitol and/or trehalose are used.

[0107] Examples of solvent and precipitation agents, depending on the medicaments which are to be produced, are shown in the following tables, wherein solvents and precipitation agents must be miscible.

[0108] For anticholinergics/betasympathomimetics/anti-allergics:

Active Ingredient	Solvent	Precipitating Agents
Salt forms	Water, methanol	Alcohols (ethanol, propanol, iso-propanol), ketones (acetone, butanone)
Free bases	Alcohols (ethanol, propanol, iso-propanol, tert.-butanol), ketones (acetone, butanone)	Water, methanol

[0109]

Active Ingredient	Solvent	Precipitating Agents
Polars	Ketones (acetone, butanone) Alcohols (ethanol, propanol, iso-propanol, tert.-butanol), ketones (acetone, butanone) Aromatics (toluene, ethylbenzene)	Alcohols (methanol, ethanol) Water, methanol
Unpolar	Halogen hydrocarbons (dichloromethane, trichloromethane)	Alcohols (ethanol, propanol, iso-propanol) Alcohols (ethanol, propanol, iso-propanol), ether (dimethylether, dioxane)

[0110] Examples of transport media are shown in the following tables, dependent on the active ingredients which

are to be produced and the solvents which are used, wherein solvents and transport media are not miscible.

Active Ingredients	Solvents	Transport Media
Polar	Water, alcohols (methanol, ethanol iso-propanol, tert.-butanol), ketones (acetone,, propanol, butanone)	Fluids: hydrocarbons (benzene, petrolether, cyclohexane, decaline, benzene, toluene, xylene) Gases: air, nitrogen, carbon dioxide, helium, argon
Unpolar	Halogen hydrocarbons (dichloromethane, trichloromethane), ether (diethylether, dibutylether), aromatics (toluene, ethylbenzene)	Fluids: water, alcohols (methanol), amides (formamide) Gases: air, nitrogen, carbon dioxide, helium, argon

1. A process for the continuous production of an inhalable medicament, which comprises the following process steps:

- producing a medicament solution (11),
- segmenting the solution (11) by means of a segmenter and a transport medium (22), to yield a segmented medicament solution comprising alternating medicament solution and transport medium phases,
- introducing the segmented medicament solution into a retention stretch (3), and therein inducting and guiding crystallisation of the medicament from the medicament solution by subjecting the solution to a defined temperature, wherein seed formation is first induced by means of a rapid temperature reduction in such a way that the solution adopts an oversaturated, meta-stable or unstable state with regard to the temperature T and the concentration C of the medicament dissolved therein, and wherein crystal growth is influenced by intentional cooling, and
- separating off the crystal particles from the medicament solution phases, using a separator, after the segmented medicament solution has passed through the retention stretch.

2. A process according to claim 1, wherein the medicament solution (11) is prepared by dissolving solid medicament in a solvent to form a medicament solution (11).

3. A process according to claim 1, wherein segmenting of the solution takes place by means of a segmenter and a transport medium (22) with the formation of plug-flow conditions.

4. A process according to claim 1, wherein the medicament solution (11) is mixed in a mixer with a precipitation agent (12) to form a homogenous precipitation solution (21) and that this precipitation solution passes through the further process.

5. A process according to claim 1, wherein sub-micrometer-sized solid particles are added in the segmenter to form seeds.

6. A process according to claim 5, wherein the insertion of the sub-micrometer-sized solid particles takes place by the addition of the medicament as a dust aerosol or by the addition of an adjuvant as a dust aerosol in the air stream, when using air as a transport medium (22).

7. A process according to claim 5, wherein sub-micrometer-sized solid particles in the form of adjuvant or medicament particles are added to the transport medium when using a fluid transport medium (22).

8. A process according to claim 5, wherein sub-micrometer-sized solid particles in the form of adjuvant colloids are added to the transport medium when using a fluid transport medium (22).

9. A process according to claim 4, wherein sub-micrometer-sized solid particles are added in the segmenter to form seeds.

10. A process according to claim 9, wherein the addition of the sub-micrometer-sized solid particles takes place by using a precipitation agent (12) which contains colloid particles.

11. A process according to claim 1, wherein the temperature control in the retention stretch takes place in such a way that a substantially constant over saturation is present in the solution.

12. A micro-reactor for implementing the process of claim 1, comprising a micro-mixer, a segmenter and a retention stretch, wherein:

- the dimensions of the micro-mixer for dividing the added fluids which are to be mixed is in the range of 10  $\mu$ m to 1 mm, preferably between 25  $\mu$ m to 200  $\mu$ m,
- the dimensions of the channels of the segmenter lie in the range of 0.1 to 5 mm, preferably in the range of between 0.2 mm and 5 mm, and
- the retention stretch is configured to be tube-, pipe- or channel-shaped with diameters of the channels in the range of 0.5 to 10 mm, preferably 1 mm to 2 mm, and with a length of between 10 cm and 200 m, preferably between 1 m and 25 m.

13. An apparatus for crystallizing a substance, comprising:

- a retention stretch, having a first end and a second end,
- a segmenter, for producing a segmented stream which consists of alternating segments of a solution of the substance and of a transport medium, and for introducing said segmented stream into the first end of said retention stretch, so that said segmented stream passes from said first end to said second end of said retention stretch, and exists from the second end of the retention stretch,
- means for cooling the retention stretch, to thereby bring about crystallization of the substance in the segments of solution, in the segmented stream, as said segmented stream passes through the retention stretch, and
- a separator, for separating the crystals of material from the segmented stream as it exits from the second end of the retention stretch.

14. A process for crystallizing a substance, which process comprises the following steps:

- dissolving said substance in a solvent, to produce a solution of said substance, (
- producing a segmented stream which consists of alternating segments of said solution of the substance and of a transport medium,

(c) introducing said segmented stream into the first end of a retention stretch, which retention stretch has a first end and a second end, so that said segmented stream passes from said first end to said second end of said retention stretch, and exists from the second end of the retention stretch,

(d) cooling the retention stretch, to thereby bring about crystallization of the substance in the segments of

solution, in the segmented stream, as said segmented stream passes through the retention stretch, and

(e) separating the crystals of material from the segmented stream as it exits from the second end of the retention stretch.

\* \* \* \* \*